ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amlodipin PharmSol 5 mg Tabletten
Amlodipin PharmSol 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Amlodipin PharmSol 5 mg Tabletten:
Eine Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat)

Amlodipin PharmSol 10 mg Tabletten:
Eine Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat)

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Amlodipin PharmSol 5 mg Tabletten:
Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht-überzogene Tabletten, beidseitig unbedruckt.

Amlodipin PharmSol 10 mg Tabletten:
Weiße bis cremefarbene, runde, bikonvexe, nicht-überzogene Tabletten, mit Bruchkerbe auf einer Seite, glatt auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Hypertonie.
Chronisch-stabile Angina pectoris.
Vasospastische (Prinzmetal-) Angina.

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Erwachsene
Sowohl für Hypertonie als auch für Angina beträgt die übliche Dosis 5 mg Amlodipin einmal täglich. Diese Dosis kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf maximal 10 mg erhöht werden.

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Amlodipin zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet.
Bei Angina kann Amlodipin PharmSol als Monotherapie gegeben werden oder aber auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Angina bei den Patienten, deren Angina auf Nitrate und/oder eine angemessene Betablocker-Dosis nicht angesprochen hatte.

Bei Begleittherapie mit Thiazid-Diuretika, Betablockern oder ACE-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Amlodipin PharmSol nötig.

Spezielle Patientengruppen
Ältere Patienten

Amlodipin PharmSol wird in ähnlichen Dosen von älteren und jüngeren Patienten gleich gut vertragen. Bei älteren Patienten wird daher die übliche Dosierung empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen
Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei ausgeprägten Leberfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht. Bei Patienten mit ausgeprägten Leberfunktionsstörungen sollte mit der niedrigsten Amlodipindosis begonnen und langsam titriert werden.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Niereninsuffizienz, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Pädiatrische Patienten
Kinder und Jugendliche mit Hypertonie im Alter von 6 bis 17 Jahren:
Die empfohlene antihypertensive orale Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt 2,5 mg einmal täglich als Startdosis, die bis 5 mg einmal täglich gesteigert werden kann, sollte das Blutdruckziel nach vier Wochen nicht erreicht sein. Dosierungen von mehr als 5 mg täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).
Für die Anwendung einer 2,5 mg Dosis stehen geeignetere Arzneimittel zur Verfügung, da Amlodipin PharmSol nicht in diese Dosen geteilt werden kann.

Kinder unter 6 Jahren:
Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Tablette zum Einnehmen

4.3. Gegenanzeigen

Amlodipin ist in den folgenden Fällen kontraindiziert:
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Dihydropyridinderivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Schwere Hypotonie;
- Schock (einschließlich kardiogener Schock);
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose),
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin im Rahmen von hypertensiven Krisen wurde nicht nachgewiesen.

Patienten mit Herzinsuffizienz
Patienten mit Herzinsuffizienz müssen mit Vorsicht behandelt werden. In einer langfristigen placebokontrollierten Studie mit Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV), war die beschriebene Inzidenz von Lungenödemen in der mit Amlodipin behandelten Gruppe höher als in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertzeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind erhöht; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn

als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kann eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

Anwendung bei älteren Patienten
Bei älteren Patienten sollte die Dosierung nur mit Vorsicht erhöht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Niereninsuffizienz
Amlodipin kann bei derartigen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Niereninsuffizienz. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

4.5. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin
CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z. B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

CYP3A4-Induktoren: Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Hypericum perforatum) kann zu einer Reduktion der Amlodipin-Plasmakonzentration führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Induktoren ist Vorsicht geboten.

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Auswirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel
Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin ist additiv zur blutdrucksenkenden Wirkung anderer Antihypertonika.
In klinischen Wechselwirkungsstudien hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.

Simvastatin: Die gleichzeitige mehrmalige Gabe von 10 mg Amlodipin und 80 mg Simvastatin führte im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin zu einem Anstieg der Simvastatin-Exposition von 77 %. Bei Patienten unter Amlodipin sollte die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich beschränkt werden.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft *Schwangerschaft*
Die Unbedenklichkeit von Amlodipin in der Schwangerschaft wurde beim Menschen nicht nachgewiesen.
In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung in der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und die Erkrankung selbst ein größeres Risiko für Mutter und Kind darstellt.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Es muss entschieden werden, ob das Stillen fortgesetzt/beendet oder die Behandlung mit Amlodipin fortgesetzt/beendet werden soll. Dabei müssen der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Behandlung mit Amlodipin für die Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität
Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität sind noch ungenügend. In einer Studie an Ratten zeigten sich Auswirkungen auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

4.7. Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Amlodipin kann geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn mit Amlodipin behandelte Patienten unter Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann das Reaktionsvermögen beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

4.8. Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen der Behandlung sind Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Palpitationen, Hautrötung mit Wärmegefühl, Bauchschmerzen, Übelkeit, Knöchelschwellungen, Ödeme und Müdigkeit.

Tabellarische Übersicht der NebenwirkungenDie folgenden Nebenwirkungen wurden während einer Behandlung mit Amlodipin in den angegebenen Häufigkeiten beobachtet und beschrieben: Sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis ≤1/100); selten (≥1/10.000 bis ≤1/1,000); sehr selten (≤1/10.000).

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Insomnie, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression
Psychiatrische Erkrankungen	Selten	Verwirrtheit

Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
Erkrankungen des Nervensystems	Gelegentlich	Tremor, Störungen des Geschmacksempfindens, Synkopen, Hypästhesie, Parästhesie
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr selten	erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
Herzerkrankungen	Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flush
Gefäßerkrankungen	Gelegentlich	Hypotonie
Gefäßerkrankungen	Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Rhinitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich von Diarrhö und Obstipation), Mundtrockenheit
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Zahnfleischhyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis, Gelbsucht, Anstieg hepatischer Enzyme*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, Hyperhidrose, Pruritus, Hautausschlag, Exanthem
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr selten	Angiooedem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Knöchelschwellungen

Sklelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ödeme, Müdigkeit
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Gelegentlich	Brustschmerzen, Asthenie, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

* meistens in Zusammenhang mit Cholestase

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, AT-1200 Wien, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: http://www.basg.gv.at/ anzuzeigen

4.9. Überdosierung

Beim Menschen liegen nur begrenzt Erfahrungen zu Fällen von vorsätzlicher Überdosierung vor.

Symptome:
Die vorliegenden Daten weisen darauf hin, dass eine starke Überdosierung zu übermäßiger peripherer Vasodilatation und möglicherweise Reflextachykardie führen könnte. Es wurde eine deutliche und möglicherweise längerfristig anhaltende systemische Hypotonie bis hin zum Schock und tödlichen Ausgang beschrieben.

Behandlung:
Eine klinisch relevante Hypotonie im Zusammenhang mit einer Amlodipin-Überdosierung erfordert eine aktive kardiovaskuläre Unterstützung mit häufiger Überwachung der kardialen und respiratorischen Funktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Diurese.

Mit Hilfe eines Vasokonstriktors können Gefäßtonus und Blutdruck wiederhergestellt werden, sofern keine Kontraindikationen für eine solche Medikation vorliegen. Die intravenöse Anwendung von Calciumgluconat kann sich günstig auswirken, indem sie den Effekt der Blockade der Calciumkanäle aufhebt.

In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Erwachsenen wurde gezeigt, dass die Gabe von Kohle bis zu 2 Stunden nach Zufuhr von Amlodipin 10 mg die Resorptionsrate von Amlodipin verringerte.

Wegen der hohen Proteinbindung von Amlodipin hat eine Dialyse vermutlich keine Wirkung

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dihydropyridinderivat. ATC-Code: C08CA01

Amlodipin ist ein Calciumionen-Influx-Inhibitor vom Dihydropyridin-Typ (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumionenantagonist), der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt.

Wirkmechanismus:
Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur.
Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt, Amlodipin verringert jedoch die Ischämie durch folgende zwei Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert periphere Arteriolen werden erweitert und senkt damit den peripheren Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

Pharmakodynamische Wirkungen:
Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipin-Gabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.
Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastbarkeit, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.
Unter Amlodipin kam es zu keinen unerwünschten metabolischen Wirkungen oder zu Veränderungen der Lipidwerte. Es kann bei Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht angewendet werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:
Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK):
In einer unabhängigen, multi-zentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 1997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft.

Von diesen Patienten wurden über zwei Jahre 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Aspirin. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Die Ergebnisse zeigen, dass es bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit unter der Behandlung mit Amlodipin zu weniger Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris und Revaskularisierungsmaßnahmen kommt.

Tabelle 1: Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT

	Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%)	Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%)	Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%)	Amlodipin vs. Placebo	Amlodipin vs. Placebo
Ergebnisse	Amlopidin	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio 95-%-KI	p-Wert
Primärer Endpunkt Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54 bis 0,88)	0,003
Einzelne Ereignisse Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54 bis 0,98)	0,03
Einzelne Ereignisse Nicht tödlicher Myokardinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37 bis 1,46)	0,37
Einzelne Ereignisse Apoplex oder TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,5 (0,19 bis 1,32)	0,15
Einzelne Ereignisse Kardiovaskulärer Tod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48 bis 12,7)	0,27
Einzelne Ereignisse Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14 bis 2,47)	0,46
Einzelne Ereignisse Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0,6)	1 (0,1)	n. a.	0,04
Einzelne Ereignisse Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50 bis 13,4)	0,24

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; TIA = transistorische ischämische Attacke

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz:
Hämodynamik-Studien und kontrollierte klinische Studien zu Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen II-IV zeigten, dass Amlodipin auf der Grundlage der Parameter Belastungstoleranz, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatologie keine klinische Verschlechterung verursachte.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE), die Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III-IV untersuchte, die Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer erhielten, zeigte, dass Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz nicht mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder kombinierten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko verbunden war.

Im Rahmen einer langfristigen, placebokontrollierten Nachbeobachtungsstudie (PRAISE-2) zu Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV, die keine klinischen Symptome und keine auf eine ischämische Grunderkrankung hinweisenden objektiven Befunde aufwiesen und stabile Dosen von ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika erhielten, hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin mit vermehrten Berichten eines Lungenödems in Verbindung gebracht.

Treatment-to-Prevent-Heart-Attack-Studie (ALLHAT):
Um neuere Therapieansätze zu vergleichen, wurden die Auswirkungen auf Mortalität und Morbidität in einer randomisierten doppelblinden Studie untersucht (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial, ALLHAT): täglich 2,5 bis 10 mg Amlodipin (Calciumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich als First-Line-Therapie im Vergleich mit dem Thiaziddiuretikum Chlortalidon (12,5 bis 25 mg täglich) bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

In diese Studie wurden insgesamt 33.357 Hypertoniepatienten ab einem Alter von 55 Jahren eingeschlossen und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplex in der Anamnese (> sechs Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauferkrankung (insgesamt 51,5 %), Typ 2 Diabetes (36,1 %) HDL-C <35 mg/dl (11,6 %), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9 %), Zigarettenraucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied (RR 0,98; 95 %-KI [0,90 bis 1,07]; p=0,65). Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipin-Gruppe im Vergleich mit der Chlortalidon-Gruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI [1,25 bis 1,52]; p<0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipin-Therapie und der Chlortalidon-Therapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95 %-KI [0,89 bis 1,02]; p=0,20).

Kinder und Jugendliche:
Anwendung bei Kindern (6 Jahre und älter):
In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5-mg-Dosis und einer 5-mg-Dosis Amlodipin mit Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war nicht statistisch signifikant.

Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung:
Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei im Blut Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80%. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. In vitro konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Metabolisierung/ Elimination:
Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ist gleichbleibend bei einer einmal täglichen Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion:
Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

Anwendung bei älteren Patienten:
Die Zeit bis zum Erreichen maximaler Plasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Menschen vergleichbar. Ältere Patienten weisen eine tendentiell verringerte Amlodipin-Clearance auf, wodurch die AUC und die Eliminationshalbwertzeit ansteigen. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz fielen der Anstieg der AUC und der Eliminationshalbwertzeit wie für die untersuchte Patientenaltersgruppe erwartet aus.

Kinder und Jugendliche:
Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren) durchgeführt, die zwischen 1,25 mg und 20 mg Amlodipin entweder einmal oder zweimal täglich erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und bei den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die durchschnittliche orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen Personen und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Personen. Es wurde eine große Expositionsvariabilität zwischen den einzelnen Personen beobachtet.
Die berichteten Daten bei Kindern unter 6 Jahren sind begrenzt.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxizität:
In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die rund 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Maximaldosis beim Menschen, eine Verzögerung des Geburtstermins, eine Verlängerung des Geburtsvorgangs und eine erhöhte perinatale Mortalität der Nachkommen beobachtet.

Beeinträchtigung der Fertilität:
Bei Dosierungen bis zu 10 mg/kg/Tag (das 8-Fache* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermatiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität:
Bei Ratten und Mäusen, die über zwei Jahre Amlodipin in Tagesdosen von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg im Futter erhielten, ergaben sich keine Hinweise auf eine Kanzerogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ebensoviel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) lag nahe an der maximal von Mäusen tolerierten Dosis, jedoch nicht an der von Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben keine arzneimittelbedingten Wirkungen auf dem Gen- oder auf dem Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

48 Monate

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Arzneimittel in der Originalverpackung aufbewahren um es vor Licht zu schützen.

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Weiße, opake PVC/PVdC- Aluminium Blister

Packungsgrößen:
Amlodipin PharmSol 5 mg: 20, 28, 30, 50, 60, 100 Tabletten
Amlodipin PharmSol 10 mg: 14, 20, 28, 30, 50, 60, 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Masuu Pharma Europe Limited
Unit 3D North Point House,
North Point Business Park, New Mallow
Road, Cork, Co. Cork T23WYK5,
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Amlodipin PharmSol 5 mg: Z.Nr.: 135854
Amlodipin PharmSol 10 mg: Z.Nr.: 135853

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassungen: 04.11.2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassungen: 13.11.2018

10. STAND DER INFORMATION

März 2026

Rezeptpflichtig/Apothekenpflichtig