

NORVASC 5 mg

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS****NORVASC 5 mg**

Tabletten

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält Amlodipinbesilat entsprechend 5 mg Amlodipin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tablette

5-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung AML 5 und einer Bruchrille auf der einen und „VLE“ auf der anderen Seite.

Die 5-mg-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 Norvasc einmal täglich. Diese Dosis kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf maximal 10 mg erhöht werden.

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Norvasc zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Norvasc 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 Betablockerdosis nicht angesprochen hatte.

Bei Begleittherapie mit Thiaziddiuretika, Betablocker oder ACE-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Norvasc nötig.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Ähnliche Norvasc-Dosen werden von älteren und jüngeren Patienten gleich gut vertragen.

Bei älteren Patienten wird daher die übliche Dosierung empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitte 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*

Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel besteht keine Korrelation, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

*Kinder und Jugendliche**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 4 Wochen nicht erreicht sein. Dosen von mehr als 5 mg täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

*Kinder unter 6 Jahren*

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tablette zum Einnehmen

**4.3 Gegenanzeigen**

Norvasc darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridine, Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- schwerer Hypotonie,
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock),
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose),
- hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise konnten noch nicht bestätigt werden.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen

(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.

#### Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosiseempfehlungen 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 können eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig sein.

#### Ältere Patienten

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

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann bei derartigen Patienten in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierendysfunktion und den Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### Wirkungen von anderen Arzneimitteln 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 Amlodipinexposition mit einem daraus resultierenden erhöhtem Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

##### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]).

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 Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

##### *Tacrolimus*

Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimusspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlodipin; der pharmakokinetische Mechanismus dieser Interaktion ist jedoch nicht vollständig geklärt. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusedosis gegebenenfalls angepasst werden.

##### *mTOR(mechanistic target of Rapamycin)-Inhibitoren*

mTOR-Inhibitoren, wie z. B. Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus, sind CYP3A-Substrate und Amlodipin ist ein schwacher CYP3A-Inhibitor. Amlodipin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die mTOR-Inhibitoren-Exposition erhöhen.

##### *Ciclosporin*

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlodipin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlodipin eine Überwachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

##### *Simvastatin*

Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlodipin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigte Amlodipin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin oder Warfarin.

### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt werden.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternativen zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

#### Stillzeit

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilsbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. Bei der Entscheidung, entweder weiter zu stillen/ abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/ abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

#### Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumblockern 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 geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit 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 Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Amlodipin mit diesen Häufigkeiten beobachtet und berichtet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

| Systemorganklasse                                                   | Häufigkeit    | Nebenwirkung                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                 | Sehr selten   | Leukozytopenie, Thrombozytopenie                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                                | Sehr selten   | Allergische Reaktionen                                                                                                          |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                        | Sehr selten   | Hyperglykämie                                                                                                                   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                  | Gelegentlich  | Depression, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Schlaflosigkeit                                                       |
|                                                                     | Selten        | Verwirrung                                                                                                                      |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                               | Häufig        | Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)                                                 |
|                                                                     | Gelegentlich  | Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien                                                                |
|                                                                     | Sehr selten   | Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie                                                                                     |
|                                                                     | Nicht bekannt | Extrapyramidale Erkrankung                                                                                                      |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                            | Häufig        | Sehstörungen (einschließlich Diplopie)                                                                                          |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                     | Gelegentlich  | Tinnitus                                                                                                                        |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                             | Häufig        | Palpitationen                                                                                                                   |
|                                                                     | Gelegentlich  | Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)                                           |
|                                                                     | Sehr selten   | Myokardinfarkt                                                                                                                  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                            | Häufig        | Hautrötung mit Wärmegefühl                                                                                                      |
|                                                                     | Gelegentlich  | Hypotone Kreislaufreaktionen                                                                                                    |
|                                                                     | Sehr selten   | Vaskulitis                                                                                                                      |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>   | Häufig        | Dyspnoe                                                                                                                         |
|                                                                     | Gelegentlich  | Husten, Rhinitis                                                                                                                |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                      | Häufig        | Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)          |
|                                                                     | Gelegentlich  | Erbrechen, Mundtrockenheit                                                                                                      |
|                                                                     | Sehr selten   | Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie                                                                                     |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                                | Sehr selten   | Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatisches Enzym*                                                                                  |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>           | Gelegentlich  | Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria                               |
|                                                                     | Sehr selten   | Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit |
|                                                                     | Nicht bekannt | toxische epidermale Nekrolyse                                                                                                   |
| <b>Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>      | Häufig        | Knöchelschwellungen, Muskelkrämpfe                                                                                              |
|                                                                     | Gelegentlich  | Arthralgien, Myalgien, Rückenschmerzen                                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         | Gelegentlich  | Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz                                                                 |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        | Gelegentlich  | Impotenz, Gynäkomastie                                                                                                          |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Sehr häufig   | Ödeme                                                                                                                           |
|                                                                     | Häufig        | Müdigkeit, Schwächegefühl                                                                                                       |
|                                                                     | Gelegentlich  | Thoraxschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein                                                                                          |
| <b>Untersuchungen</b>                                               | Gelegentlich  | Gewicht erhöht, Gewicht erniedrigt                                                                                              |

\* meistens im 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 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion wurden berichtet.

Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24-48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Behandlung

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht erfolgversprechend.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN****5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, selektive Calciumkanalblocker, überwiegend vasoaktiv, ATC-Code: C08CA01

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker). 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, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den 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.

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 Amlodipingabe 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.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Multizenterstudie mit 1.997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über 2 Jahre wurden von diesen Patienten 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Beta-blockern, 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**

| Ergebnisse                                     | Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%) |               |               | Amlodipin vs. Placebo   |        |
|------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------|---------------|-------------------------|--------|
|                                                | Amlodipin                             | Placebo       | Enalapril     | Hazard Ratio<br>95%-KI  | p-Wert |
| <u>Primärer Endpunkt</u>                       |                                       |               |               |                         |        |
| Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse        | 110<br>(16,6)                         | 151<br>(23,1) | 136<br>(20,2) | 0,69<br>(0,54 bis 0,88) | 0,003  |
| <u>Einzelne Ereignisse</u>                     |                                       |               |               |                         |        |
| Revaskularisation der Koronararterien          | 78<br>(11,8)                          | 103<br>(15,7) | 95<br>(14,1)  | 0,73<br>(0,54 bis 0,98) | 0,03   |
| Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris  | 51<br>(7,7)                           | 84<br>(12,8)  | 86<br>(12,8)  | 0,58<br>(0,41 bis 0,82) | 0,002  |
| Nicht tödlicher Myokardinfarkt                 | 14 (2,1)                              | 19 (2,9)      | 11 (1,6)      | 0,73<br>(0,37 bis 1,46) | 0,37   |
| Apoplex oder transiente ischämische Attacke    | 6<br>(0,9)                            | 12<br>(1,8)   | 8<br>(1,2)    | 0,50<br>(0,19 bis 1,32) | 0,15   |
| Kardiovaskulärer Tod                           | 5<br>(0,8)                            | 2<br>(0,3)    | 5<br>(0,7)    | 2,46<br>(0,48 bis 12,7) | 0,27   |
| Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz | 3<br>(0,5)                            | 5<br>(0,8)    | 4<br>(0,6)    | 0,59<br>(0,14 bis 2,47) | 0,46   |
| Herzstillstand mit Wiederbelebung              | 0                                     | 4<br>(0,6)    | 1<br>(0,1)    | n. a.                   | 0,04   |
| Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit      | 5<br>(0,8)                            | 2<br>(0,3)    | 8<br>(1,2)    | 2,6<br>(0,50 bis 13,4)  | 0,24   |

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad II bis IV zeigten hämodynamische Untersuchungen und kontrollierte klinische Belastungsstudien keine klinische Verschlechterung durch Norvasc. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Norvasc zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und placebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Norvasc bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Norvasc kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Norvasc mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

Treatment-to-Prevent-Heart-Attack(ALLHAT)-Studie

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 (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (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 Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie 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 Amlodipingruppe im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95%-KI 1,25 bis 1,52; p < 0,001). Bei der Gesamt mortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95%-KI 0,89 bis 1,02; p=0,20).

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 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,

## NORVASC 5 mg

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 ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Eingeschränkte 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.

Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Kinder und Jugendliche

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern im Alter von 12 Monaten 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 Amlodipin zwischen 1,25 mg und 20 mg 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/m<sup>2</sup>) 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 Spermiedichte und eine Verringerung reifer Spermatozoen und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 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/m<sup>2</sup>) 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 Chromosomenniveau.

\* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN****6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Calciumhydrogenphosphat (wasserfrei)  
Magnesiumstearat  
mikrokristalline Cellulose  
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C lagern.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100 und 300 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 beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

kohlpharma GmbH  
Im Holzhau 8  
66663 Merzig

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

89189.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. November 2012

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 02. September 2020

**10. STAND DER INFORMATION**

Oktober 2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig