

BA Anlage

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 80714.00.00

BB Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

BC 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Amlodipin Vitabalans 10 mg Tabletten

BD 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 13.88 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 10 mg Amlodipin).

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

BE 3. Darreichungsform

Tablette.

Runde, konvexe Tablette mit Bruchkerbe auf einer Seite. Durchmesser ist 9 mm.

Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

BG 4. Klinische Angaben

BH 4.1 Anwendungsbereiche

Hypertonie.

Chronisch stabile Angina pectoris

Vasospastische (Prinzmetal) Angina

BN 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Zur Behandlung von sowohl Hypertonie wie auch Angina pectoris ist die übliche Anfangsdosis 5 mg Amlodipin einmal täglich, die abhängig von dem individuellen Ansprechen des Patienten, auf eine Maximaldosis von 10 mg erhöht werden kann.

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Amlodipin zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem Angiotensin-konvertierenden Enzym-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Amlodipin 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 hat.

Bei gleichzeitiger Verabreichung von Thiaziddiuretika, Betablockern und Angiotensin-konvertierende Enzym-Hemmer bedarf es keiner Dosierungsanpassung von Amlodipin.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Bei älteren oder jüngeren Patienten werden die gleichen Dosen angewendet und Amlodipin wird 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).

Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit leichten bis mittelschweren Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt und am unteren Ende des Dosierungsbereiches 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 Amlodipin-Dosis begonnen und langsam titriert werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Deshalb wird eine normale Dosierung empfohlen. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Pädiatrische Population

Kinder und Jugendliche mit Hypertonie im Alter von 6 bis 17 Jahren

Die empfohlene antihypertensive, orale Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 – 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).

Kinder unter 6 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur oralen Anwendung.

BI 4.3 Gegenanzeigen

Amlodipin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridin-Derivate, Amlodipin oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschliesslich kardiogener Schock).
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z.B. hochgradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt.

BK 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin in einer hypertensiven Krise sind nicht nachgewiesen.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten mit Vorsicht behandelt werden. In einer plazebo-kontrollierten Langzeitstudie an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III und IV) war die berichtete Inzidenz für Lungenödeme in der Amlodipingruppe höher als in der Plazebogruppe, (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

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher. Dosierungsempfehlungen wurden bisher nicht festgelegt.

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 sollte eine Dosiserhöhung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei eingeschränkter Nierenfunktion

Amlodipin kann bei diesen Patienten in normalen Dosierungen angewendet werden. Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

BM 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 Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Patienten ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

CYP3A4-Induktoren: Es liegen keine Daten in Bezug auf die Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Hypericum perforatum) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte mit Vorsicht gleichzeitig mit CYP3A4-Induktoren angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefrucht oder Grapefruchtsaft 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 Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Wirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

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

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

Simvastatin: Die gleichzeitige Anwendung wiederholter 10 mg Amlodipin-Dosen mit 80 mg Simvastatin führten zu einem 77%igen Anstieg der Simvastatin-Exposition im Vergleich zu Simvastatin alleine. Bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, ist die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu beschränken.

BL 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen.

In Tierstudien wurde Reproduktionstoxizität bei hohen Dosen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn es keine Alternativen zur Sicherheit gibt, und wenn die Krankheit selbst ein größeres Risiko für die Mutter und des Fötus bedeutet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht. Bei der Entscheidung 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 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).

BQ 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. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin unter Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

BJ 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Auflistung der Nebenwirkungen in Tabellenform

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während einer Behandlung mit Amlodipin mit folgenden Häufigkeitsangaben beobachtet zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $\leq 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $\leq 1/1.000$); sehr selten ($\leq 1/10.000$).

Innerhalb der Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Systemorganklassen	Häufigkeit	Nebewirkungen
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	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstgefühl), Depression
	Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (vor allem bei Behandlungsbeginn)
	Gelegentlich	Tremor, Geschmacksveränderungen, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
	Sehr selten	Hypertonie Periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Eröten
	Gelegentlich	Hypotension
	Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Rhinitis
	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Abdominale Schmerzen, Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten

		(einschließlich Diarrhoe und Obstipation), Mundtrockenheit
	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Galleerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis, Ikterus und Erhöhung der hepatischen Enzyme*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbungen, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Hautausschlag, Exanthem
	Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Schwellung der Knöchel
	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotens, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ödeme, Müdigkeit
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Asthenie, Schmerzen, allgemeines Unwohlsein.
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsverlust

*_meist im Zusammenhang mit Cholestase

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

BO 4.9

Überdosierung

Die Erfahrungen mit Fällen von beabsichtigter Überdosierung beim Menschen sind limitiert.

Symptome einer Überdosierung

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und Reflextachykardie führen kann.

Ausgeprägte und verlängerte systemische Hypotonie, bis zum Schock, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.

Behandlung einer Überdosierung

Eine durch Amlodipinüberdosierung verursachte klinisch relevante Hypotonie erfordert aktive Herz- und Kreislauf-stützende Maßnahmen sowie eine häufige Überwachung der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlagerung der Arme und Beine und die Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern keine Kontraindikation für die Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumglukonat kann zur Aufhebung der Effekte der Calcium-Kanal-Blockade von Nutzen sein.

In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Aktivkohle innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin reduzierte.

Da Amlodipin sehr stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse voraussichtlich nicht von Nutzen.

BF 5. Pharmakologische Eigenschaften

B1 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Klassifikation: Calciumkanalblocker, selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung (Dihydropyridin-Derivat)
ATC Code C08CA01

Amlodipinbesilat ist ein Hemmer des Einstroms der Calciumione aus der Gruppe der Dihydropyridine (langsamer Kanalblocker oder Calciumionantagonist) und hemmt den Einstrom von Calciumionen durch die Zellmembrane der glatten Muskulatur des Myokards und der Gefäße.

Der antihypertensive Wirkungsmechanismus von Amlodipinbesilat beruht auf der direkte Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur. Der genaue antianginöse Wirkungsmechanismus von Amlodipin ist noch nicht vollständig geklärt, aber Amlodipin reduziert die totale ischämische Last durch die folgenden zwei Aktionen:

1) Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und hierbei reduziert sich der totale periphere Widerstand (afterload-Senkung) gegen den das Herz pumpt. Da die Herzfrequenz unverändert bleibt, senkt diese Unterfüllung des Herzen den myokardialen Energieverbrauch und Sauerstoffbedarf.

2) Der Wirkungsmechanismus von Amlodipin schließt wahrscheinlich auch eine Dilatation der großen Koronargefäße und der Koronararteriolen sowohl in den normalen wie den ischämischen Regionen ein. Diese Dilatation führt zu einer erhöhten myokardialen Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina).

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch 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.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, Plazebokontrollierten Multizenterstudie mit 1997 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 zwei 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 Plazebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika und Azetylsalizylsäure. 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. Plazebo	
	Amlodipin	Plazebo	Enalapril	Hazard ratio (95% KI)	P-Wert
<u>Primärer Endpunkt</u>					
Kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Einzelne Ereignisse</u>					
Koronare Revaskularisation	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nicht tödlicher Myokardinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Apoplexie oder transiente ischämische Attacke	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Kardiovaskulärer Tod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Herzstillstand mit Wiederbelebung	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Neu aufgetretene periphere Gefäßerkrankung	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA der Klasse II-IV) haben hämodynamische Studien und klinische Versuche basierend auf

Arbeitskapazität gezeigt, dass Amlodipin nicht zur klinischen Verschlechterung führt, wie an der Arbeitskapazität, des links ventrikulären Schlagvolumens und der klinischen Symptomatologie gemessen wurde.

Eine Plazebo-kontrollierte Studie (PRAISE) durchgeführt um Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA der Klasse II-IV), die Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer erhielten, zu beurteilen, hat gezeigt, dass Amlodipin nicht zu einem gesteigerten Risiko der Mortalität oder zu einem kombinierten Risiko der Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führt.

In einer Follow-up Studie (PRAISE 2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der Klasse III-IV ohne klinischer Symptome oder objektive Ergebnisse, die auf eine zugrunde liegende Krankheit hinwiesen, hatte Amlodipin bei feste Dosen von ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika keinen Einfluss auf die totale kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Population wurde die Behandlung mit Amlodipin assoziiert mit einem Anstieg von pulmonalem Ödem.

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 randomisierte und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich Myokardinfarkt oder Apoplexie in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung (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

Anwendung bei Kindern (6 Jahre und älter)

In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6–17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5 mg-Dosis und einer 5,0 mg-Dosis Amlodipin mit Plazebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Plazebo. Die Differenz zwischen den beiden Dosierungen war nicht statistisch signifikant. Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurde nicht untersucht. Die Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung

kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht untersucht worden.

B2 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption, Distribution, Proteinbindung

Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut absorbiert und maximale Wirkstoffspiegel im Blut werden nach 6–12 Stunden nach der Einnahme erreicht. Absolute Bioverfügbarkeit der unveränderten aktiven Substanz wird auf 64-80% geschätzt. Das Verteilungsvolumen von Amlodipin beträgt ungefähr 21 l/kg. In vitro Studien haben gezeigt, dass sich ungefähr 97,5% des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine bindet.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmaeliminationshalbwertszeit ist ca. 35-50 Stunden und ist konsistent mit einmal-täglicher Dosierung. Amlodipin wird in hohem Maße in der Leber zu inaktiven Metaboliten umgewandelt. 10% werden in unveränderter Form und ca. 60% als Metaboliten über den Urin 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

Die Zeit um die höchsten Plasmakonzentrationen zu erreichen ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Amlodipins Clearance-Wert neigt zum Abfall mit daraus resultierenden Erhöhungen des AUC-Wertes und der Eliminationshalbwertszeit bei älteren Patienten. Die Erhöhung der AUC und Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz entsprachen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

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 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.

B3 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 Dosis 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 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

BR 6. Pharmazeutische Angaben

B7 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.°Eur.) [pflanzlich]
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.°Eur.)

BS 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

BT 6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

BX 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

BY 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

30, 60 oder 100 Tabletten in der Blisterpackung (PVC/PVdC/Al).

B4 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

- BZ 7. Inhaber der Zulassung
- Vitabalans Oy
Varastokatu 8
FI-13500 Hämeenlinna
Finnland
Tel.: +358 (3) 615 600
Fax: +358 (3) 618 3130
- B5 8. Zulassungsnummer
- 80714.00.00
- B6 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung
- 1.8.2013
- B10 10. Stand der Information
- 6.5.2015