Amlodipin Bluefish 10 mg-Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette.
weiße oder fast weiße, ca. 9.5 mm große, flache, runde Tablette mit abgeschrägten Kanten und der Prägung „C“ auf der einen und „59“ auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwachsene

Sowohl für Hypertonie als auch für Angina beträgt die übliche Dosis 5 mg Amlodipin Bluefish einmal täglich. Diese Dosis kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf maximal 10 mg erhöht werden.
Bei Patienten mit Hypertonie wurde Amlodipin Bluefish zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Amlodipin Bluefish 5 mg als Monotherapie gegeben werden oder 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 Thiaziddiuretika, Betablocker oder ACE-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Amlodipin Bluefish nötig.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Ähnliche Amlodipin Bluefish-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).

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.

Nierenfunktionsstörungen

Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation, 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 – 17 Jahren beträgt 2,5 mg einmal täglich als Anfangsdosis und kann auf 5 mg einmal täglich erhöht werden, wenn die angestrebte Blutdrucksenkung nach 4 Wochen nicht erreicht ist. Dosen von mehr als 5 mg täglich wurden bei pädiatrischen Patienten bislang nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 und 5.2).
Eine Dosierung von 2,5mg Amlodipin ist mit diesem Arzneimittel nicht möglich.

Kinder unter 6 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tablette zum Einnehmen

4.3 Gegenanzeigen

Amlodipin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridinderivate, Amlodipin oder gegen einen der sonstigen Bestandteile
- schwerer Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- linksventrikulärer Ausflussobstruktion (z.B. hochgradiger Aortenstenose)
- hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Herzinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Patienten mit Herzinsuffizienz:

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer plazebokontrollierten Langzeitstudie an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) zeigte bei den mit Amlodipin behandelten Patienten ein erhöhtes Auftreten von Lungenödemen im Vergleich zur Plazebogruppe (siehe Abschnitt 5.1).

Kalziumkanalblocker, 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; besondere Dosierungsempfehlungen für diese Patienten liegen jedoch nicht vor. 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

Dosissteigerungen sollten bei älteren Patienten mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung

Amlodipin kann bei diesen Patienten in normaler Dosierung verabreicht werden. Es besteht keine Korrelation zwischen Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentrationen und dem Grad der Niereninsuffizienz. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen 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 die geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

CYP3A4-Induktoren:

Zu den Wirkungen von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin liegen keine Daten vor. Die gleichzeitige Anwendung mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Hypericum perforatum) könnte die Plasmakonzentration von Amlodipin senken. Bei gleichzeitiger Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Induktoren ist daher 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. In klinischen Wechselwirkungsstudien hatten Grapefruitsaft, Cimetidin, Aluminium-/Magnesium-haltige Arzneimittel (Antazida) und Sildenafil keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Amlodipin.

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 Kalziumblockern 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 Blutdrucksenkung anderer Arzneimitteln mit antihypertensiver Wirkung.

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

Simvastatin: Eine gleichzeitige Verabreichung einer Mehrfachdosis von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte zu einer um 77% erhöhten Exposition von Simvastatin im Vergleich zu Simvastatin allein. Die Simvastatin-Dosis muss bei Patienten die Amlodipin erhalten auf 20 mg pro Tag begrenzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen.

In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Die Anwendung während der Schwangerschaft wird nur empfohlen, wenn keine sicherere Alternative zur Verfügung steht und die Krankheit selbst mit einem größeren Risiko für Mutter und

Fötus verbunden ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übertritt. Bei der Entscheidung, ob abgestillt werden sollte oder nicht bzw. ob die Therapie mit Amlodipin abgesetzt oder fortgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Amlodipin-Therapie für die Mutter zu berücksichtigen.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Kalziumblockern 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 einen geringfügigen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die mit Amlodipin behandelt werden, unter Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann ihre Reaktionsfähigkeit dadurch beeinträchtigt werden. 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 einer Behandlung mit Amlodipin beobachtet. Bei der Bewertung wurden die folgenden Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt: 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**	**Nebenwirkungen**
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 Angst), Depression
	Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Somnolenz, Schwindel, Kopfschmerzen (besonders zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypoästhesien, Parästhesien
	Sehr selten	Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Sehr selten	Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flushing
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Rhinitis
	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des	Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
Gastrointestinaltrakts	**Gelegentlich**	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentlee- rungsgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation), Mundtrockenheit

	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	**Sehr selten**	Hepatitis, Gelbsucht, Anstieg der Leberenzyme*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	**Gelegentlich**	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem
	Sehr selten	Angioödem, Erythema multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-und Bindegewebserkrankungen	**Häufig**	Anschwellen der Sprunggelenke
	Gelegentlich	Gelenkschmerzen, Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	**Gelegentlich**	Beschwerden beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionshäufigkeit
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	**Gelegentlich**	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	**Häufig**	Ödeme, Müdigkeit
	Gelegentlich	Brustschmerzen, Schwächegefühl, Schmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl
Untersuchungen	**Gelegentlich**	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

*meist in Verbindung mit Cholestase
In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen Traisengasse 5
1200 WIEN ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung mit absichtlichen Überdosierungen bei Menschen ist begrenzt.

Symptome:

Die vorhandenen Daten sprechen dafür, dass eine starke Überdosierung zu massiver peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu einer Reflextachykardie führen kann. Über ausgeprägte und lange anhaltende systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Behandlung:

Bei klinisch relevanter Hypotonie infolge einer Überdosis Amlodipin ist eine aktive Stützung des Herzkreislaufsystems mit engmaschiger Kontrolle von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten sowie Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung erforderlich.
Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann, sofern keine Kontraindikationen dafür bestehen, die Verabreichung eines Vasokonstriktors hilfreich sein. Die intravenöse Gabe von Kalziumglukonat kann zur Aufhebung der Auswirkungen der Kalziumkanalblockade beitragen.
In manchen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden konnte durch Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate der Substanz wirksam reduziert werden.
Da Amlodipin in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kalziumkanalblocker, selektive Kalziumkanalblocker, überwiegend vasoaktiv
ATC-Code: C08CA01
Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Kalziumkanä-

le; Kalziumkanalblocker). Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte 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, plazebokontrollierten Multizenterstudie 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. 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 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.

Table 1. Häufigkeit signifikanter klinischer Ereignisse in CAMELOT

Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%)				Amlodipin vs. Plazebo	
Ergebnisse	Amlopidin	Plazebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
Primärer Endpunkt					
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Einzelne Ereignisse					
Revaskularisation der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0.58 (0,41-0,82)	0.002
Nicht tödlicher MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Apoplex oder TIA	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 KHF	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 Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abkürzungen: KHF, kongestive Herzinsuffizienz; KI, Konfidenzintervall; MI, Myokarinfakt; TIA (transiente ischämische Attacke)

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 Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.
Eine plazebokontrollierte 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 Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienzienz führte.
In einer anschließenden, langfristigen und plazebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Amlodipin 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 Amlodipin kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Amlodipin 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 (Kalziumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) 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 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 Gesamtmortalität 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 (6Jahre und älter)

In einer Studie mit 268 Kindern im Alter von 6 – 17 Jahren, die überwiegend an sekundärer Hypertonie litten, wurde Amlodipin in den Dosierungsstufen 2,5 mg und 5,0 mg mit Plazebo verglichen. Beide Dosen senkten den systolischen Blutdruck signifikant stärker als Plazebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungsstufen war statistisch nicht signifikant.
Es gibt bislang keine Untersuchungen über die Langzeitwirkungen von Amlodipin auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung. Auch über den langfristigen Einfluss einer Amlodipin-Behandlung in der Kindheit auf die Wirksamkeit von Therapien zur Reduktion der kardiovaskulär bedingten Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter liegen keine gesicherten Erkenntnisse vor.

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, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind.
Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/ 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.

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 der maximalen Amlodipin-Konzentration im Plasma ist bei älteren und jüngeren Probanden ähnlich. Bei älteren Patienten geht die Amlodipin-Clearance tendenziell zurück;

infolgedessen nehmen AUC und Eliminationshalbwertszeit zu. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach die Zunahme der beiden Parameter den für die Altersgruppe zu erwartenden Werten (siehe Abschnitt 4.4).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

In einer pharmakokinetischen Bevölkerungsstudie erhielten 74 Kinder mit Hypertonie im Alter zwischen 12 Monaten und 17 Jahren (34 Patienten im Alter von 6 – 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 – 17 Jahren) 1,25 bis 20 mg Amlodipin einmal oder zweimal täglich. Bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren und bei Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren betrug die orale Clearance (CL/F) in der Regel 22,5 bzw. 27,4 l/hr bei den männlichen und 16,4 bzw. 21,3 l/hr bei den weiblichen Probanden. Es wurde eine große interindividuelle Variabilität bezüglich der Exposition beobachtet. Von Kindern unter 6 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

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^2) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: über 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 gleich viel und für Ratten das Doppelte* der empfohlenen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m^2) 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

Tablette:

Mikrokristalline Cellulose, Wasserfreies Calciumhydrogenphosphat, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A), Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, undurchsichtiger PVC/PVdC-Aluminium-Blister.
14, 20, 28, 30, 50 und 100 Tabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Bluefish Pharmaceuticals AB
Torsgatan 11
111 23 Stockholm
Schweden

8. Zulassungsnummer

1–29501

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

3. August 2010 / 26. Oktober 2012

10. Stand der Information

März 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.