Amlodipin 1A Pharma 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

Amlodipin 1A Pharma 5 mg-Tabletten

Weiße bis gebrochen weiße, oblonge Tablette mit abgeschrägten Kanten, Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung “5“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

Amlodipin 1A Pharma 7,5 mg-Tabletten

Weiße bis gebrochen weiße, oblonge Tablette mit abgeschrägten Kanten, zwei Bruchkerben auf einer Seite und Prägung “7,5“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in drei gleiche Teile geteilt werden.

Amlodipin 1A Pharma 10 mg-Tabletten

Weiße bis gebrochen weiße, oblonge Tablette mit abgeschrägten Kanten, Bruchkerbe auf einer Seite und Prägung “10“ auf der anderen Seite.
Die Tablette kann in gleiche Hälften 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 pectoris beträgt die übliche Anfangsdosis 5 mg einmal täglich. Dies kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf eine maximale Dosis von 10 mg täglich erhöht werden.
Bei Patienten mit Hypertonie wurde Amlodipin zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Amlodipin 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 Thiazid-Diuretika, Betablocker oder ACE-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Amlodipin nötig.

Pädiatrische Patienten

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

Die empfohlene blutdrucksenkende orale Dosierung bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 – 17 Jahren beträgt 2,5 mg 1 mal täglich als Anfangsdosis, und kann bis zu 5 mg täglich erhöht werden, wenn der zu erzielende Blutdruckwert innerhalb von 4 Wochen nicht erreicht wird. Dosierungen über 5 mg täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften und 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften).

Kinder unter 6 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Ähnliche Amlodipin-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 Abschnitt 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentration stehen nicht im Zusammenhang mit dem Grad der Nierenfunktionstörung, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

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.

Art der Anwendung

Tablette zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Amlodipin ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridin-Derivate, Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Abflussbehinderung des linken Ventrikels (z.B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamische Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin zur Anwendung bei hypertensiver Krise ist nicht erwiesen.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Patienten mit Herzinsuffizienz sollten mit Vorsicht behandelt werden. In einer Langzeit-Placebo-kontrollierten Studie bei Patienten, die an schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III. und IV. Grades) leiden, wurde das Auftreten von Lungenödemen bei der Gruppe, die mit Amlodipin behandelt wurde, häufiger beobachtet als bei der Placebo-Gruppe (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 Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit verminderter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosierungsempfehlungen wurden nicht festgelegt. Daher sollte Amlodipin bei diesen Patienten mit Vorsicht gegeben werden. 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 eine Dosiserhöhung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Anwendung bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann bei diesen Patienten in normalen Dosierungen verwendet werden. Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentration stehen nicht im Zusammenhang mit dem Grad der Nierenfunktionstörung. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

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 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 zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z.B. Rifampicin, Johanniskraut) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

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 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 addiert sich zu dem blutdrucksenkenden Effekt anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

In klinischen Interaktionsstudien hat Amlodipin die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Ethanol (Alkohol), Warfarin oder Ciclosporin nicht beeinflusst.

Simvastatin: Die gleichzeitige Anwendung von mehrfachen Dosen 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin bewirkte eine Erhöhung der Simvastatin-Freisetzung um 77% im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Simvastatin. Bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, soll die Dosis von Simvastatin auf

20 mg täglich reduziert werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin in der menschlichen Schwangerschaft wurde nicht bewiesen.
In tierexperimentellen Studien wurde bei hohen Dosen eine Reproduktionstoxizität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).
Während der Schwangerschaft wird eine Verwendung nur dann empfohlen, wenn keine sichere Alternative verfügbar ist und wenn die Krankheit selbst ein höheres Risiko für Mutter und Fetus bedeutet.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht. Bei der Entscheidung, ob das Stillen fortgesetzt bzw. abgebrochen wird oder ob die Behandlung mit Amlodipin fortgesetzt bzw. abgebrochen wird, soll der Nutzen für das gestillte Kind und der Nutzen der Amlodipin-Behandlung für die Mutter in Betracht gezogen werden.

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 die 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 geringen oder leichten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Wenn Patienten, die Amlodipin einnehmen, unter Schwindelanfällen, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit herabgesetzt 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.
Die folgenden Nebenwirkungen wurden beobachtet und während der Behandlung mit Amlodipin mit den folgenden Häufigkeiten festgestellt: Sehr häufig:(≥1/10); Häufig (≥1/100 und <1/10); Gelegentlich (≥1/1.000 und <1/100); Selten (≥1/10.000 und <1/1.000); Sehr selten (<1/10.000).
In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

Systemorganklassen	***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	Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstzustände), Depression
	Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (vor allem zu Behandlungsbeginn)
	Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörung, Ohnmacht, verminderte Reizempfindlichkeit, Parästhesien
	Sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und atrialen Arrhythmien)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Flushing
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Rhinitis
	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointesti-	Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit

naltrakts	Gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, geändertes Darmbefinden (einschließlich Durchfall und Verstopfung), Mundtrockenheit
	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Zahnfleischhyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis, Gelbsucht, erhöhte Leberenzyme*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbungen, übermäßiges Schwitzen, Pruritus, Rash, Exanthem
	Sehr selten	Angioödeme; Erythema multiforme, Urticaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quinke-Ödem, Photosensibilität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Knöchelschwellung
	Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	erhöhte Miktionsfrequenz, Nykturie, erhöhte Harnproduktion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ödem, Ermüdungserscheinungen
	Gelegentlich:	Bauchschmerzen, Astenie, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme oder -abnahme

* meist gemeinsam 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
Inst. Pharmakovigilanz
Traisengasse 5 AT-1200 WIEN
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung beim Menschen mit absichtlicher Amlodipin-Überdosierung ist begrenzt.

Symptome:

Die vorhandenen Daten weisen darauf hin, dass eine schwere Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicher Reflextachykardie führen kann. Deutliche und andauernde systemische Hypotonie bis hin zum Schock mit fatalem Ausgang wurde beschrieben.

Behandlung:

Eine klinisch signifikante Hypotonie infolge Überdosierung von Amlodipin erfordert aktive kardiovaskuläre Unterstützung einschließlich ständiger Überwachung der Herz- und Atemfunktion, Hochlagerung der unteren Extremitäten sowie Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor hilfreich sein, vorausgesetzt, dass eine Anwendung nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanal-Blockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in manchen Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden wurde gezeigt, dass durch Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Anwendung von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin gesenkt wird.

Da Amlodipin stark proteingebunden ist, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Kalziumkanalblocker, selektive Kalziumkanalblocker, überwiegend vasoaktiv

ATC-Code: C08C A01

Amlodipin ist ein Kaziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker), der den transmembranen Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von Amlodipin beruht auf dem direkten relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur.

Der genaue Mechanismus, durch den Amlodipin antianginös wirkt, ist nicht vollständig geklärt, es verringert die Ischämie jedoch durch folgende zwei Wirkungen:

1. Amlodipin dilatiert die peripheren Arteriolen und reduziert so den gesamten peripheren Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeitet. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den mykardialen 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 Patienten mit Hypertonie führt die eine einmal tägliche Gabe zu einer klinisch signifikanten Blutdrucksenkung (sowohl im Liegen als auch 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 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 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 (%)				Amlopidin 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 Myokardinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Apoplex 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
Krankenhauseinweisungen 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 Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Verwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Hämodynamische Studien und auf Belastung basierende kontrollierte klinischen Studien zeigten aufgrund der gemessenen Belastungstoleranz, der linksventrikuläreren Ejektionsfraktion und der klinischen Symptomatologie, dass Amlodipin bei herzinsuffizienten Patienten der NYHA-Klassen II bis IV das klinische Bild nicht verschlechtert.
In einer Placebo-kontrollierten Studie (PRAISE) zur Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad III-IV, die Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer erhielten, führte Amlodipin nicht zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder einem erhöhten kombinierten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei Patienten mit Herzinsuffizienz.

In einer Follow-up-, Langzeit-, placebokontrollierten Studie (PRAISE 2) von Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizenz NYHA III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Ergebnisse aufgrund einer grundlegende ischämische Erkrankung, bei stabiler Dosis eines ACE-Hemmers, Digitalis und Diuretika zeigte sich, dass Amlodipin keinen Effekt auf die Gesamtmortalität oder kardiovaskuläre Mortalität hatte. In der gleichen Gruppe war die Behandlung mit Amlodipin mit einer Zunahme von Lungenödemen assoziiert, jedoch war dies im Vergleich mit der Placebo-Gruppe nicht mit einer Zunahme von Symptomen verbunden.

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 (Kalziumkanalblocker) 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).

Anwendung bei Kindern (6 Jahre und älter)

In einer Studie an 268 Kindern im Alter zwischen 6-17 Jahren mit vorwiegend sekundärer Hypertonie, zeigte ein Vergleich der 2,5 mg Dosis und der 5 mg Dosis von Amlodipin mit einem Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als das Placebo. Der Unterschied zwischen den beiden Dosierungen war statistisch nicht signifikant.

Die Langzeitwirkung von Amlodipin auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurde nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit von Amlodipin bei Therapie in der Kindheit um die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter zu reduzieren wurden ebenfalls nicht untersucht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindungen

Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt zwischen 64 und 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 er Nahrungsaufnahme.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung.

Amlodipin wird weitgehend zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10 % der Substanz unverändert sowie 60 % der Metaboliten ausgeschieden.

Verwendung bei Kindern

Eine Pharmakokinetische Populationsstudie wurde an 74 hypertensiven Kindern im Alter von 1 bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6-12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13-17 Jahren), die ein bis zwei mal täglich eine Amlodipin Dosis zwischen 1,25 mg und 20 mg erhielten, durchgeführt. Bei Kindern von 6-12 Jahren und Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die typische orale Clearance (CL/F) 22,5 und 27,4 L/h bei männlichen, und 16,4 und 21,3 L/h bei weiblichen Teilnehmern. Es wurden große Schwankungen in der Exposition zwischen den einzelnen Individuen beobachtet. Für Kinder unter 6 Jahre liegen nur beschränkt Daten vor.

Verwendung bei älteren Patienten

Die Zeit bis zum Erreichen der Spitzenplasmakonzentrationen von Amlodipin ist bei älteren Patienten ähnlich lang wie bei jüngeren Patienten.

Tendenziell ist die Amlodipin-Clearance verringert, woraus eine Zunahme der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei älteren Patienten resultiert. Die Erhöhung des AUC und der Eliminationshalb-

wertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzerkrankungen waren wie erwartet für die Patienten dieser untersuchten Altersgruppe.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

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.

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: 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/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 Chromosomen-Niveau.

* Ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Blisterpackung: Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Nicht über 30°C lagern.

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (Aluminium/PVC)

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 und 120 Tabletten.

Blisterpackung (Aluminium/OPA/Aluminium/PVC)

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 und 120 Tabletten.

HDPE-Tablettenbehältnis und Sicherheitschraubverschluss Packungsgrößen: 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 und 250 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen oder -typen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine speziellen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

1A Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich.

8. Zulassungsnummer

1–26867

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. Feburar 2007 / 20. Februar 2011

10. Stand der Information
August 2013
Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht
Rezept- und apothekenpflichtig.