Amelior® 40 mg/10 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält 40 mg Olmesartanmedoxomil und 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

Amelior 20 mg/5 mg Filmtabletten:
Weiße, runde Filmtabletten (6 mm) mit einseitiger Prägung „C73“.

Amelior 40 mg/5 mg Filmtabletten:
Cremefarbene, runde Filmtabletten (8 mm) mit einseitiger Prägung „C75“.

Amelior 40 mg/10 mg Filmtabletten:
Bräunlich-rote, runde Filmtabletten (8 mm) mit einseitiger Prägung „C77“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie
Amelior ist bei erwachsenen Patienten indiziert, deren Blutdruck nicht ausreichend mit Olmesartanmedoxomil oder Amlodipin als Monotherapie kontrolliert werden kann (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene
Die empfohlene Dosierung von Amelior beträgt 1 Tablette täglich.
Amelior 20 mg/5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit 20 mg Olmesartanmedoxomil oder 5 mg Amlodipin alleine nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Amelior 40 mg/5 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Amelior 20 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Amelior 40 mg/10 mg kann bei Patienten angewendet werden, deren Blutdruck mit Amelior 40 mg/5 mg nicht ausreichend kontrolliert werden kann.
Eine stufenweise Titration der Dosis der Einzelkomponenten wird empfohlen, bevor zur fixen Kombination gewechselt wird. Wenn klinisch vertretbar, kann ein direkter Wechsel von der Monotherapie zur fixen Kombination erwogen werden.
Zur Vereinfachung können Patienten, die Olmesartanmedoxomil und Amlodipin bereits als Einzeltabletten einnehmen, auf Amelior mit identischer Dosierung der Wirkstoffe umgestellt werden.
Amelior kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden.

Ältere Menschen (65 Jahre oder älter)
Im Allgemeinen ist bei älteren Menschen keine Anpassung der Dosierung erforderlich, eine Dosiserhöhung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Falls eine Erhöhung bis zur maximalen Dosis von 40 mg Olmesartanmedoxomil täglich erforderlich ist, sollte der Blutdruck engmaschig überwacht werden.

Eingeschränkte Nierenfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance 20 - 60 ml/min) beträgt die maximale Dosis 20 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich, da bei dieser Patientengruppe nur begrenzte Erfahrungen mit höheren Dosierungen vorliegen.
Die Anwendung von Amelior bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).
Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion ist eine Überwachung der Kalium- und Kreatininspiegel angeraten.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2) sollte Amelior mit Vorsicht angewendet werden.
Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion wird eine Anfangsdosis von 10 mg Olmesartanmedoxomil einmal täglich empfohlen. Die maximale Dosis von 20 mg einmal täglich sollte nicht überschritten werden. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, die zusätzlich Diuretika und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel einnehmen, ist eine engmaschige Überwachung des Blutdrucks und der Nierenfunktion angeraten. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor.
Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin, wie von allen Calciumkanalblockern, erhöht. Da keine Dosierungsempfehlungen festgelegt werden konnten, sollte Amelior bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden.
Bei stark eingeschränkter Leberfunktion wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte mit der niedrigsten Amlodipin-Dosis begonnen und langsam titriert werden. Die Anwendung von Amelior bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Kinder und Jugendliche

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Amelior ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht belegt. Es sind dazu keine Daten verfügbar.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollen mit einer ausreichenden Menge Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen werden. Sie sollten nicht gekaut und täglich zur selben Tageszeit eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, gegen Dihydropyridinderivate oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Stark eingeschränkte Leberfunktion und Gallenwegsobstruktion (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Amelior mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR <60 ml/min/1,73 m^2) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Amelior ist, aufgrund des enthaltenen Amlodipins, auch kontraindiziert bei Patienten mit:

– schwerer Hypotonie
– Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- linksventrikulärer Abflussbehinderung (z.B. hochgradige Aortenstenose)
– hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit Volumenmangel oder Natriummangel

Eine symptomatische Hypotonie kann, insbesondere nach der ersten Dosis, bei Patienten auftreten, bei denen ein Volumen- und/oder Natriummangel aufgrund einer hochdosierten Diuretikabehandlung, salzarmer Diät, Durchfall oder Erbrechen vorliegt. Es wird empfohlen einen Volumen- und/oder Natriummangel vor Anwendung von Amelior zu korrigieren oder bei Behandlungsbeginn eine engmaschige medizinische Überwachung vorzunehmen.

Patienten mit Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Bei Patienten, deren Gefäßtonus und Nierenfunktion hauptsächlich von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängen (z. B. Patienten mit schwerer dekompensierter Herzinsuffizienz oder zugrundeliegender Nierenerkrankung einschließlich Nierenarterienstenose), wurde eine Behandlung mit anderen Arzneimitteln, die dieses System beeinflussen, wie zum Beispiel Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, mit akuter Hypotonie, Azotämie, Oligurie oder in seltenen Fällen einem akutem Nierenversagen in Zusammenhang gebracht.

Renovaskuläre Hypertonie

Werden Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Stenose der Nierenarterie bei Einzelniere mit Arzneimitteln behandelt, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, besteht ein erhöhtes Risiko einer schweren Hypotonie und Niereninsuffizienz.

Eingeschränkte Nierenfunktion und Nierentransplantation

Wird Amelior bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angewendet, wird eine regelmäßige Kontrolle der Serum-Kalium- und Serum-Kreatinin-Spiegel empfohlen.

Die Anwendung von Amelior bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <20 ml/min) wird nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Amelior bei Patienten vor, die kürzlich eine Nierentransplantation erhalten haben, oder bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (d.h. Kreatinin-Clearance <12 ml/min).

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Exposition gegenüber Amlodipin und Olmesartanmedoxomil erhöht (siehe Abschnitt 5.2).
Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte Amelior mit Vorsicht angewendet werden.
Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion sollte die Olmesartanmedoxomil-Dosis 20 mg nicht überschreiten (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollte die Therapie mit Amlodipin am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden. Sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung sollte mit Vorsicht vorgegangen werden. Die Anwendung von Amelior bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Hyperkaliämie

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmern kann während der Behandlung eine Hyperkaliämie auftreten, insbesondere bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und/oder Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.5). Bei Risikopatienten wird eine engmaschige Kontrolle des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen.
Die gleichzeitige Anwendung mit Kaliumpräparaten, kaliumsparenden Diuretika, kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder anderen Arzneimitteln, die den Kaliumspiegel erhöhen können (Heparin, etc.), sollte vorsichtig und mit häufiger Überwachung des Kaliumspiegels erfolgen.

Lithium

Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten wird eine gleichzeitige Anwendung von Amelior und Lithium nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Aorten- oder Mitralklappenstenose; obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie ist aufgrund des in Amelior enthaltenen Amlodipins, wie auch bei allen anderen Vasodilatatoren, besondere Vorsicht angezeigt.

Primärer Aldosteronismus

Patienten mit primärem Aldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertonika an, deren Wirkung auf der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems beruht. Daher wird die Anwendung von Amelior bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Herzinsuffizienz

Als Folge der Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems können bei empfindlichen Patienten Veränderungen der Nierenfunktion auftreten. Bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, deren Nierenfunktion möglicherweise von der Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems abhängt, wird die Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptor-Antagonisten mit Oligurie und/oder progressiver Azotämie und (selten) mit akutem Nierenversagen und/oder Tod in Zusammenhang gebracht.
Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Grade III und IV) gab es im Vergleich zur Plazebo-Gruppe in der Amlodipin-Gruppe vermehrte Berichte von Lungenödemen (siehe Abschnitt 5.1).
Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizient mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

Sprue-ähnliche Enteropathie:

In sehr seltenen Fällen wurden bei Patienten, die Olmesartan einnahmen, einige Monate bis Jahre nach Therapiebeginn schwere, chronische Diarrhöen mit erheblichem Gewichtsverlust berichtet, die möglicherweise auf eine lokale, verzögerte Überempfindlichkeitsreaktion zurückzuführen sind. Intestinale Biopsien bei diesen Patienten wiesen häufig eine Zottenatrophie auf. Falls ein Patient während der Behandlung mit Olmesartan die beschriebenen Symptome entwickelt, sind andere Ätiologien auszuschließen. Ein Abbruch der Behandlung mit Olmesartanmedoxomil ist in Betracht zu ziehen, wenn keine andere Ätiologie nachgewiesen werden kann. Falls dann die Symptome verschwinden und eine Sprue-ähnliche Enteropathie durch Biopsie nachgewiesen wird, sollte die Behandlung mit Olmesartanmedoxomil nicht wieder begonnen werden.

Ethnische Unterschiede

Wie bei allen anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist der blutdrucksenkende Effekt von Amelior bei Patienten schwarzer Hautfarbe ein wenig geringer als bei Patienten nicht schwarzer Hautfarbe, möglicherweise aufgrund der höheren Prävalenz eines niedrigen Renin-Spiegels bei hypertensiven Patienten dieser Bevölkerungsgruppe.

Ältere Menschen

Bei älteren Menschen sollten Dosiserhöhungen mit Vorsicht vorgenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft aufweist. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Andere

Wie bei jedem blutdrucksenkenden Arzneimittel könnte ein übermäßiger Blutdruckabfall bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder ischämischer cerebrovaskulärer Erkrankung zu einem Myokardinfarkt oder Schlaganfall führen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit der Wirkstoffkombination in Amelior

Bei gleichzeitiger Anwendung ist zu beachten

Andere Antihypertensiva

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amelior kann durch die gleichzeitige Anwendung anderer Antihypertensiva (z. B. Alphablocker, Diuretika) verstärkt werden.

Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit dem in Amelior enthaltenen Wirkstoff Olmesartanmedoxomil

Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen

ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren:

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einher geht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Arzneimittel, die den Kaliumhaushalt beeinflussen

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumpräparaten, von kaliumhaltigen Salzersatzpräparaten oder anderen Arzneimitteln, die den Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Heparin, ACE-Hemmer), kann zur Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels führen (siehe Abschnitt 4.4). Werden Arzneimittel, die den Kaliumspiegel beeinflussen, in Kombination mit Amelior verschrieben, wird eine Überwachung des Serum-Kalium-Spiegels empfohlen.

Lithium

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lithium mit ACE-Hemmern und, in seltenen Fällen, mit Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten ist über eine reversible Erhöhung der Serum-Lithium-Spiegel und der Toxizität berichtet worden. Die gleichzeitige Anwendung von Amelior und Lithium wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Falls sich die Kombination als notwendig erweist, wird eine sorgfältige Kontrolle des Serum-Lithium-Spiegels empfohlen.

Die gleichzeitige Anwendung erfordert Vorsichtsmaßnahmen

Nichtsteroidale Antiphlogistika (NSARs) einschließlich selektiver COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure (>3 g/Tag) und nicht selektive NSARs

Werden Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten gleichzeitig mit NSARs angewendet, kann die blutdrucksenkende Wirkung abgeschwächt werden.

Außerdem kann eine gleichzeitige Anwendung von NSARs und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten das Risiko einer Verschlechterung der Nierenfunktion erhöhen und kann zu einer Erhöhung des Serum-Kalium-Spiegels führen. Daher wird eine Überwachung der Nierenfunktion zu Beginn der Kombinationsbehandlung sowie eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr für die Patienten empfohlen.

Gallensäurebinder Colesevelam

Die gleichzeitige Einnahme des gallensäurebindenden Wirkstoffes Colesevelamhydrochlorid verringert die systemische Exposition und die maximale Plasmakonzentration von Olmesartan und reduziert die Halbwertszeit. Die Einnahme von Olmesartanmedoxomil mindestens 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid verminderte den Effekt der Wechselwirkung. Daher sollte eine Einnahme von Olmesartanmedoxomil im Abstand von mindestens 4 Stunden vor der Colesevelamhydrochlorid-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 5.2).

Zusätzliche Informationen

Nach der Behandlung mit einem Antazidum (Aluminiummagnesiumhydroxid) wurde eine leichte Verringerung der Bioverfügbarkeit von Olmesartan beobachtet.

Olmesartanmedoxomil hatte keinen signifikanten Effekt auf die Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik von Warfarin oder die Pharmakokinetik von Digoxin. Die gleichzeitige Anwendung von Olmesartanmedoxomil und Pravastatin hatte bei gesunden Probanden keine klinisch relevanten

Auswirkungen auf die Pharmakokinetik der beiden einzelnen Wirkstoffe.
Olmesartan zeigte in vitro keine klinisch relevanten Effekte auf die menschlichen Cytochrom-P450-Enzyme 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 und 3A4. Es hatte bei Ratten keinen oder einen minimalen Induktionseffekt auf die Cytochrom-P450-Aktivität. Klinisch relevante Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und Arzneimitteln, die über die oben genannte Cytochrom-P450- Enzyme metabolisiert werden, sind nicht zu erwarten.

Mögliche Wechselwirkungen im Zusammenhang mit dem in Amelior enthaltenen Wirkstoff Amlodipin

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren

Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßigen CYP3A4-Inhibitoren (Proteaseinhibitoren, Azol-Antimykotika, Makrolide wie z.B. Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einer signifikanten Erhöhung der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Menschen 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 gleichzeitige Gabe von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Hypericum perforatum [Johanniskraut]) kann zu einer verringerten Plasmakonzentration von Amlodipin führen. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit CYP3A4-Induktoren sollte mit Vorsicht erfolgen.
Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlodipin bei einigen Patienten erhöht sein kann. Dies würde zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.
Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämie-Risikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Auswirkungen von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin addiert sich zur blutdrucksenkenden Wirkung anderer Arzneimittel, die den Blutdruck senken.
Amlodipin beeinflusste in klinischen Wechselwirkungsstudien nicht die Pharmakokinetik von Atorvastatin, Digoxin, Warfarin oder Ciclosporin.
Simvastatin: Die gleichzeitige Einnahme wiederholter 10 mg Amlodipin-Dosen mit 80 mg Simvastatin führte zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition im Vergleich zu Simvastatin allein. Bei Patienten, die Amlodipin einnehmen, ist die Simvastatin-Dosis auf 20 mg täglich zu begrenzen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft (siehe auch Abschnitt 4.3)

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Amelior bei schwangeren Patientinnen vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zur Reproduktionstoxizität von Amelior durchgeführt.

Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten (AIIRAs)

Die Anwendung von AIIRAs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIRAs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Die epidemiologische Evidenz bezüglich des Teratogenitätsrisikos nach einer Behandlung mit einem ACE - Hemmer im ersten Schwangerschaftstrimester ist nicht schlüssig, jedoch kann ein leicht erhöhtes Risiko nicht ausgeschlossen werden. Da derzeit keine kontrollierten epidemiologischen Daten über das Risiko der Anwendung von AIIRAs verfügbar sind, könnte ein ähnliches Risiko für diese Arzneimittelklasse bestehen.
Sofern die Fortsetzung der Behandlung mit AIIRAs nicht als unumgänglich angesehen wird, sollte vor einer geplanten Schwangerschaft auf eine alternative antihypertensive Behandlung umgestellt werden, die ein etabliertes Sicherheitsprofil für die Anwendung in der Schwangerschaft besitzt. Sobald eine Schwangerschaft festgestellt wird, sollte die Behandlung mit AIIRAs sofort abgesetzt und falls erforderlich mit einer Alternativbehandlung begonnen werden.
Es ist bekannt, dass die Therapie mit AIIRAs während des zweiten und dritten Schwangerschafttrimesters fetotoxisch wirkt (Nierenfunktionsstörung, Oligohydramnion, Verlangsamung der Schädel-Ossifikation) und beim Neugeborenen toxische Wirkungen wie Nierenversagen, Hypotension, Hyperkaliämie auslösen kann (siehe auch Abschnitt 5.3).
Sollte eine Exposition mit AIIRAs im zweiten oder dritten Trimester stattgefunden haben, werden Ultraschallkontrollen des Schädels und der Nierenfunktion empfohlen. Säuglinge, deren Mütter AIIRAs

eingenommen haben, müssen engmaschig im Hinblick auf Hypotension überwacht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlodipin (Wirkstoff in Amelior)

Die verfügbaren Daten über eine begrenzte Zahl von Schwangerschaften, in denen die Substanz eingenommen wurde, wiesen nicht darauf hin, dass Amlodipin oder andere Calciumkanalblocker eine schädliche Wirkung auf die Gesundheit des Fetus haben.

Allerdings besteht das Risiko einer protrahierten Geburt.

Deshalb wird Amelior während des ersten Schwangerschaftstrimesters nicht empfohlen und ist im zweiten und dritten Trimester kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Stillzeit

Olmesartan wird in die Milch laktierender Ratten abgegeben. Es ist jedoch nicht bekannt, ob Olmesartan beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch abgegeben wird. Ähnliche Calciumkanalblocker vom Dihydropyridintyp werden in die Muttermilch ausgeschieden.

Da keine Erkenntnisse zur Anwendung von Amelior in der Stillzeit vorliegen, wird Amelior nicht empfohlen:eine alternative antihypertensive Therapie mit einem besser geeigneten Sicherheitsprofil bei Anwendung in der Stillzeit ist vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

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

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

Amelior kann einen geringen oder mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen, können gelegentlich Schwindel, Kopfschmerzen, Übelkeit oder Müdigkeit auftreten, wodurch die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt werden kann. Vorsicht ist hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

4.8 Nebenwirkungen

Amelior

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Amelior sind periphere Ödeme (11,3 %), Kopfschmerzen (5,3 %) und Schwindel (4,5 %).

In der folgenden Tabelle sind sowohl die Nebenwirkungen von Amelior aus klinischen Studien, Anwendungsbeobachtungen und Spontanberichten als auch die Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen Olmesartanmedoxomil und Amlodipin basierend auf ihren bekannten Sicherheitsprofilen zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien 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)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

MedDRA Systemorganklasse	***Nebenwirkungen***	***Häufigkeit***		
		Olmesartan/ Amlodipin Kombination	***Olmesartan***	***Amlodipin***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukozytopenie			sehr selten
	Thrombozytopenie		gelegentlich	sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen/Arznei-mittelüberempfindlichkeit	selten		sehr selten
	Anaphylaktische Reaktion		gelegentlich	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie			sehr selten
	Hyperkaliämie	gelegentlich	selten	
	Hypertriglyzeridämie		häufig	
	Hyperurikämie		häufig	
Psychiatrische Erkrankungen	Verwirrtheitszustände			selten
	Depressionen			gelegentlich

	Schlaflosigkeit			gelegentlich
	Reizbarkeit			gelegentlich
	verminderte Libido	gelegentlich		
	Stimmungsänderung (einschließlich Angst)			gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindel	häufig	häufig	häufig
	Dysgeusie			gelegentlich
	Kopfschmerzen	häufig	häufig	häufig (besonders am Anfang der Behandlung)
	Hypertonus			sehr selten
	Hypoästhesie	gelegentlich		gelegentlich
	Lethargie	gelegentlich		
	Parästhesie	gelegentlich		gelegentlich
	Periphere Neuropathie			sehr selten
	Lagerungsschwindel	gelegentlich		
	Schlafstörungen			gelegentlich
	Somnolenz			häufig
	Synkope	selten		gelegentlich
	Tremor			gelegentlich
Augenerkrankungen	Sehstörungen (einschließlich Doppeltsehen)			gelegentlich
Erkrankungen des Ohrs und des	Tinnitus			gelegentlich
Labyrinths	Vertigo	gelegentlich	gelegentlich	
Herzerkrankungen	Angina pectoris		gelegentlich	gelegentlich (einschließlich Verschlechterung einer Angina pectoris)
	Arrhythmien (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)			sehr selten
	Myokardinfarkt			sehr selten
	Palpitationen	gelegentlich		häufig
	Tachykardie	gelegentlich		
Gefäßerkrankungen	Hypotonie	gelegentlich	selten	gelegentlich
	Orthostatische Hypotonie	gelegentlich		
	Flush	selten		häufig
	Vasculitis			sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Bronchitis		häufig	
	Husten	gelegentlich	häufig	sehr selten
	Dyspnoe	gelegentlich		gelegentlich
	Pharyngitis		häufig	
	Rhinitis		häufig	gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen		häufig	häufig
	veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation)			gelegentlich
	Konstipation	gelegentlich		
	Durchfall	gelegentlich	häufig	
	trockener Mund	gelegentlich		gelegentlich
	Dyspepsie	gelegentlich	häufig	gelegentlich
	Gastritis			sehr selten
	Gastroenteritis		häufig	

	Zahnfleischhyperplasie			sehr selten
	Übelkeit	gelegentlich	häufig	häufig
	Pankreatitis			sehr selten
	Schmerzen im Oberbauch-bereich	gelegentlich		
	Erbrechen	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
	Sprue-ähnliche Enteropathie (siehe Abschnitt 4.4)		Sehr selten	
Leber- und Gallen-erkrankungen	Anstieg der Lebertransaminasen		häufig	sehr selten (meistens gleich mit Cholestasis)
	Hepatitis			sehr selten
	Gelbsucht			sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie			gelegentlich
	Angioneurotisches Ödem		selten	sehr selten
	Allergische Dermatitis		gelegentlich	
	Erythema multiforme			sehr selten
	Exanthem		gelegentlich	gelegentlich
	Exfoliative Dermatitis			sehr selten
	übermäßige Schweißabsonderung			gelegentlich
	Lichtempfindlichkeit			sehr selten
	Pruritus		gelegentlich	gelegentlich
	Purpura			gelegentlich
	Quincke Ödem			sehr selten
	Rash	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
	Hautverfärbungen			gelegentlich
	Stevens-Johnson Syndrom			sehr selten
	Urtikaria	selten	gelegentlich	sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Fußgelenksschwellung			häufig
	Arthralgie			gelegentlich
	Arthritis		häufig	
	Rückenschmerzen	gelegentlich	häufig	gelegentlich
	Muskelspasmen	gelegentlich	selten	gelegentlich
	Myalgie		gelegentlich	gelegentlich
	Schmerzen in einer Extremität	gelegentlich		
	Skelettschmerzen		häufig	
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Akutes Nierenversagen		selten	
	Hämaturie		häufig	
	vermehrte Harnentleerung			gelegentlich
	Harnblasenentleerungsstörungen			gelegentlich
	Nykturie			gelegentlich
	Pollakisurie	gelegentlich		
	Niereninsuffizienz		selten	
	Harnwegsinfektion		häufig	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Erektile Dysfunktion/Impotenz	gelegentlich		gelegentlich
	Gynäkomastie			gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Asthenie	gelegentlich	gelegentlich	gelegentlich
	Schmerzen im Brustkorb		häufig	gelegentlich
	Gesichtsödeme	selten	gelegentlich	
	Müdigkeit	häufig	häufig	häufig
	Grippeähnliche Symptome		häufig	
	Lethargie		selten	
	Unwohlsein		gelegentlich	gelegentlich

	Ödeme	häufig		häufig
	Schmerzen		häufig	gelegentlich
	Periphere Ödeme	häufig	häufig	
	eindrückbare Ödeme	häufig		
Untersuchungen	Blut-Creatinin-Spiegel erhöht	gelegentlich	selten	
	Blut-Creatin-Phosphokinase Spiegel erhöht		häufig	
	Blut-Kalium-Spiegel erniedrigt	gelegentlich		
	Blut-Harnstoff Spiegel erhöht		häufig	
	Blut-Harnsäure Spiegel erhöht	gelegentlich		
	Gamma-Glutamyl-Transferase erhöht	gelegentlich		
	Gewichtsabnahme			gelegentlich
	Gewichtszunahme			gelegentlich

Einzelfälle von Rhabdomyolyse wurden in zeitlichem Zusammenhang mit der Einnahme von Angiotensin-II-Rezeptorblockern berichtet. Einzelfälle von extrapyramidalem Syndrom wurden bei mit Amlodipin behandelten Patienten 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

Symptome

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung mit Amelior vor. Die wahrscheinlichsten Wirkungen einer Überdosierung mit Olmesartanmedoxomil sind Hypotonie und Tachykardie. Bradykardie kann auftreten, falls eine parasympathische (vagale) Stimulation erfolgte. Eine Überdosierung mit Amlodipin kann zu übermäßiger peripherer Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie und möglicher Reflextachykardie führen. Ausgeprägte und potentiell lang andauernde systemische Hypotonien, bis hin zu und einschließlich Schock mit tödlichem Ausgang, wurden berichtet.

Behandlung

Liegt die Einnahme nur kurze Zeit zurück, so kann eine Magenspülung versucht werden. Bei Gesunden reduzierte die Gabe von Aktivkohle sofort oder bis zu 2 Stunden nach Einnahme von Amlodipin die Resorption von Amlodipin deutlich.
Bei klinisch signifikanter Hypotonie aufgrund einer Überdosierung mit Amelior ist die aktive Unterstützung des kardiovaskulären Systems erforderlich. Dazu zählen die engmaschige Überwachung der Herz- und Lungenfunktion, eine Hochlagerung der Extremitäten und eine Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung. Ein Vasokonstriktor kann zur Normalisierung des Gefäßtonus und des Blutdrucks hilfreich sein, vorausgesetzt dass keine Gegenanzeige für seine Anwendung besteht. Intravenös gegebenes Calciumgluconat kann nützlich sein, um die Auswirkungen der Calciumkanalblockade umzukehren.
Da Amlodipin in großem Umfang proteingebunden vorliegt, ist eine Dialyse wahrscheinlich nicht Erfolg versprechend. Angaben bezüglich der Dialysierbarkeit von Olmesartan liegen nicht vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Angiotensin-II-Antagonisten, Kombinationen
ATC-Code C09DB02.

Wirkmechanismus

Amelior ist eine Kombination aus einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten, Olmesartanmedoxomil, und einem Calciumkanalblocker, Amlodipinbesilat. Die Kombination dieser Wirkstoffe weist eine additive antihypertensive Wirkung auf, der Blutdruck wird stärker gesenkt als durch jede einzelne Komponente allein.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Amelior

In einer achtwöchigen doppelblinden randomisierten, placebokontrollierten Studie mit faktoriellem Design bei 1940 Patienten (71% Kaukasier und 29% Nichtkaukasier) führte die Behandlung mit jeder fixen Kombination von Amelior zu einer signifikant stärkeren Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks als die Therapie mit den einzelnen Komponenten. Die mittlere Veränderung im systolischen/ diastolischen Blutdruck war dosisabhängig: -24/-14 mmHg (Kombination 20 mg/5 mg), -25/-16 mmHg (Kombination 40 mg/ 5 mg) und -30/-19 mmHg (Kombination 40 mg/ 10 mg).
Amelior 40 mg/5 mg senkte gegenüber Amelior 20 mg/5 mg den systolischen/diastolischen Blutdruck im Sitzen um zusätzliche 2,5/1,7 mmHg. Ebenso senkte Amelior 40 mg/ 10 mg gegenüber Amelior 40 mg/ 5 mg den systolischen/ diastolischen Blutdruck im Sitzen um zusätzliche 4,7/3,5 mmHg.
Der Anteil der Patienten die den Zielblutdruck erreichten (<140/90 mmHg für Nichtdiabetiker und <130/ 80 mmHg für Diabetiker) betrug 42,5%, 51,0% bzw. 49,1% für Amelior 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg bzw. 40 mg/10 mg.
Der größte Teil der blutdrucksenkenden Wirkung von Amelior wurde im Allgemeinen innerhalb der ersten beiden Behandlungswochen erreicht.
Eine zweite doppelblinde randomisierte placebokontrollierte Studie untersuchte die Wirksamkeit einer zusätzlichen Anwendung von Amlodipin bei kaukasischen Patienten, deren Blutdruck durch eine achtwöchige Monotherapie mit 20 mg Olmesartanmedoxomil nicht ausreichend kontrolliert werden konnte.
Bei Patienten, die weiterhin nur 20 mg Olmesartanmedoxomil erhielten, sank der systolische/diastolische Blutdruck um 10,6/7,8 mmHg nach weiteren acht Wochen. Die zusätzliche Gabe von 5 mg Amlodipin über acht Wochen hingegen führte zu einer Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 16,2/ 10,6 mmHg ($p = 0,0006$).
Der Anteil der Patienten, die den Zielblutdruck erreichten (<140/90 mmHg für Nichtdiabetiker und <130/ 80 mmHg für Diabetiker) betrug 44,5% bei der 20 mg/5 mg-Kombination im Vergleich zu 28,5% unter 20 mg Olmesartanmedoxomil allein.
Eine weitere Studie untersuchte die zusätzliche Gabe verschiedener Dosierungen von Olmesartanmedoxomil bei kaukasischen Patienten, deren Blutdruck durch eine achtwöchige Monotherapie mit 5 mg Amlodipin nicht ausreichend kontrolliert werden konnte. Bei den Patienten, die weiterhin nur 5 mg Amlodipin erhielten, sank der systolische/diastolische Blutdruck um 9,9/5,7 mmHg nach weiteren acht Wochen. Die zusätzliche Gabe von 20 mg Olmesartanmedoxomil führte zu einer Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 15,3/9,3 mmHg und die zusätzliche Gabe von 40 mg Olmesartanmedoxomil zu einer Senkung des systolischen/diastolischen Blutdrucks um 16,7/9,5 mmHg ($p < 0,0001$).
Der Anteil der Patienten, die den Zielblutdruck (<140/ 90 mmHg für Nichtdiabetiker und <130/80 mmHg für Diabetiker) erreichten, war 29,9% bei der Gruppe, die weiterhin nur 5 mg Amlodipin erhielt, 53,5% bei der Gruppe, die Amelior 20 mg/5 mg erhielt und 50,5% bei der Gruppe, die mit Amelior 40 mg/5 mg behandelt wurde.
Randomisierte Daten bei nicht eingestellten Bluthochdruck-Patienten, die eine Behandlung mit der Amelior-Kombinationstherapie in einer mittleren Dosierung mit der Monotherapie bei Steigerung bis zur maximalen Dosis von Amlodipin oder Olmesartan vergleichen, liegen nicht vor.
Die drei durchgeführten Studien haben bestätigt, dass die blutdrucksenkende Wirkung bei einmal täglicher Einnahme von Amelior über das 24-Stunden-Dosierungsintervall erhalten bleibt mit einer trough-to-peak-ratio von 71% bis 82% für die systolischen und diastolischen Werte. Die Wirkdauer über 24 Stunden wurde mittels einer ambulanten Blutdrucküberwachung bestätigt.
Die blutdrucksenkende Wirkung von Amelior war unabhängig von Alter oder Geschlecht und war bei Patienten mit und ohne Diabetes von vergleichbarem Ausmaß.
In zwei nicht randomisierten offenen Extensionsstudien wurde die anhaltende Wirksamkeit von Amelior 40 mg/5 mg über die Dauer von einem Jahr bei 49 - 67% der Patienten gezeigt.

Olmesartanmedoxomil (Wirkstoff in Amelior)

Olmesartanmedoxomil, einer der beiden Wirkstoffe in Amelior, ist ein selektiver Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor (AT_1)-Antagonist. Olmesartanmedoxomil wird schnell in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Olmesartan umgewandelt. Angiotensin II ist das primäre vasoaktive Hormon des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathophysiologie des Bluthochdrucks. Die Effekte von Angiotensin II beinhalten Vasokonstriktion, Stimulation der Synthese und Ausschüttung von Aldosteron, sowie Herzstimulation und renale Natrium-Rückresorption. Olmesartan unterbindet die vasokonstriktorischen und Aldosteron-freisetzenden Wirkungen von Angiotensin II durch Blockade seiner Bindung an den AT_1-Rezeptor in Geweben, einschließlich vaskulärer glatter Muskulatur und Nebenniere. Die Wirkung von Olmesartan ist unabhängig von Ursprung oder Syntheseweg des Angiotensin II. Der selektive Antagonismus der Angiotensin-II (AT_1)-Rezeptoren durch Olmesartan führt zum Anstieg des Plasma-Renin-Spiegels und der Angiotensin-I- und -II-Konzentrationen sowie zu einer geringfügigen Abnahme der Plasma-Aldosteron-

Konzentrationen.
Die Anwendung von Olmesartanmedoxomil bei Hypertonie bewirkt eine dosisabhängige, lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-dose-Hypotonie, Tachyphylaxie während Dauerbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach Beendigung der Therapie gezeigt.
Eine einmal tägliche Gabe von Olmesartanmedoxomil erzielt bei Patienten mit Hypertonie eine wirksame und gleichmäßige Senkung des Blutdrucks während des 24-stündigen Dosierungsintervalls. Die tägliche Einmalgabe führte zu einer ähnlichen Blutdrucksenkung wie die Gabe der gleichen Tagesdosis verteilt auf 2 Einzelgaben.
Bei kontinuierlicher Behandlung werden maximale Blutdrucksenkungen innerhalb von 8 Wochen nach Therapiebeginn erreicht, wobei ein erheblicher Teil der blutdrucksenkenden Wirkung bereits nach 2-wöchiger Behandlung beobachtet wird.
Die Wirkung von Olmesartanmedoxomil auf Mortalität und Morbidität ist derzeit noch nicht bekannt.
In der ROADMAP-Studie (Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention Study) wurde bei 4447 Patienten mit Typ-2-Diabetes, Normoalbuminurie und mindestens einem zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor untersucht, ob die Behandlung mit Olmesartan das Auftreten einer Mikroalbuminurie verzögern kann.
Während der medianen Beobachtungsdauer von 3,2 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, mit Ausnahme von ACE- Hemmern oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten.
Für den primären Endpunkt zeigte die Studie zugunsten von Olmesartan eine signifikante Risikoreduktion für die Zeit bis zum Auftreten einer Mikroalbuminurie. Nach Adjustierung der Blutdruckunterschiede war diese Risikoreduktion nicht mehr statistisch signifikant. 8,2% (178 von 2160) der Patienten in der Olmesartan-Gruppe und 9,8% (210 von 2139) der Patienten in der Placebo-Gruppe entwickelten eine Mikroalbuminurie.
Bei den sekundären Endpunkten traten kardiovaskuläre Ereignisse bei 96 Patienten (4,3%) unter Olmesartan und bei 94 Patienten (4,2%) unter Placebo auf. Die Inzidenz von kardiovaskulärer Mortalität war unter Olmesartan höher als unter Behandlung mit Placebo (15 Patienten (0,7%) vs. 3 Patienten (0,1%)), trotz vergleichbarer Raten für nicht-tödlichen Schlaganfall (14 Patienten (0,6%) vs. 8 Patienten (0,4%)), nicht-tödlichen Myokardinfarkt (17 Patienten (0,8%) vs. 26 (1,2%)) und nicht-kardiovaskulärer Mortalität (11 Patienten (0,5%) vs. 12 Patienten (0,5%)). Die Gesamtmortalität unter Olmesartan war numerisch erhöht (26 Patienten (1,2%) vs. 15 Patienten (0,7%)), was vor allem durch eine höhere Anzahl an tödlichen kardiovaskulären Ereignissen bedingt ist.
In der ORIENT-Studie (Olmesartan Reducing Incidence of End-stage Renal Disease in Diabetic Nephropathy Trial) wurden die Effekte von Olmesartan auf renale und kardiovasku- läre Ereignisse bei 577 randomisierten japanischen und chinesischen Typ-2-Diabetikern mit manifester Nephropathie untersucht.
Während einer medianen Beobachtungsdauer von 3,1 Jahren erhielten die Patienten entweder Olmesartan oder Placebo zusätzlich zu anderen Antihypertensiva, einschließlich ACE-Hemmern.
Der primäre kombinierte Endpunkt (Zeit bis zum erstmaligen Auftreten der Verdoppelung von Serum-Kreatinin, terminaler Niereninsuffizienz, Tod jeglicher Ursache) trat bei 116 Patienten der Olmesartan-Gruppe (41,1%) und bei 129 Patienten (45,4%) der Placebo- Gruppe (HR: 0,97 (95% CI 0,75 bis 1,24); p-Wert 0.791) auf.
Der kombinierte sekundäre kardiovaskuläre Endpunkt trat bei 40 mit Olmesartan behandelten Patienten (14,2%) und 53 mit Placebo behandelten Patienten (18,7%) auf. Dieser kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt umfasste kardiovaskulären Tod bei 10 (3,5%) Patienten unter Olmesartan vs. 3 (1,1%) unter Placebo, Gesamtmortalität 19 (6,7%) vs. 20 (7,0%), nicht-tödlichen Schlaganfall 8 (2,8%) vs. 11 (3,9%) und nicht-tödlichen Myokardinfarkt 3 (1,1%) vs. 7 (2,5%).

Amlodipin (Wirkstoff in Amelior)

Amlodipin, der andere der beiden Wirkstoffe in Amelior, ist ein Calciumkanalblocker, der den transmembranen Einstrom von Calciumionen durch spannungsabhängige Kanäle vom L-Typ ins Herz und in die glatte Muskulatur hemmt. Experimentelle Daten zeigen, dass Amlodipin sowohl an Dihydropyridin- als auch an Nicht-Dihydropyridin-Bindungsstellen bindet. Amlodipin ist relativ gefäßselektiv und hat eine größere Wirkung auf glatte Gefäßmuskelzellen als auf Herzmuskelzellen. Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin ist das Ergebnis einer direkten Entspannungswirkung auf die glatte Muskulatur der Arterien, wodurch der periphere Widerstand und somit der Blutdruck gesenkt werden.
Bei Patienten mit Hypertonie bewirkt Amlodipin eine dosisabhängige lang anhaltende Senkung des arteriellen Blutdrucks. Es haben sich keine Hinweise auf eine First-dose-Hypotonie, Tachyphylaxie während Dauerbehandlung oder eine Rebound-Hypertonie nach Beendigung der Therapie gezeigt.
Nach Anwendung von therapeutischen Dosen bei Patienten mit Hypertonie führt Amlodipin zu einer effektiven Senkung des Blutdrucks im Liegen, Sitzen und Stehen. Eine Dauerbehandlung mit

Amlodipin führte nicht zu signifikanten Veränderungen der Herzfrequenz oder der Plasmakatecholaminspiegel. Bei hypertonen Patienten mit normaler Nierenfunktion senken therapeutische Dosen von Amlodipin den renalen vaskulären Widerstand und erhöhen die glomeruläre Filtrationsrate und den tatsächlichen renalen Plasmafluss, ohne dabei die Filtrationsfraktion oder die Proteinurie zu verändern.
In Studien zur Hämodynamik an Patienten mit Herzinsuffizienz und in klinischen Studien mit Belastbarkeitstests bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Grade II - IV führte Amlodipin zu keiner klinischen Verschlechterung gemessen anhand der Belastbarkeit, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der klinischen Symptomatik.
Eine placebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Herzinsuffizienzpatienten der NYHA-Grade III - IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmer erhielten, zeigte, dass Amlodipin weder zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko noch zu einem erhöhten kombinierten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko für Herzinsuffizienzpatienten führte.
Eine placebokontrollierte Langzeit-Anschlussstudie (PRAISE 2) zeigte, dass Amlodipin keinen Einfluss hatte auf die Gesamtmortalität bzw. auf die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Grade III - IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die mit stabilen Dosen von ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika behandelt wurden. In dieser Patientengruppe ging die Amlodipin-Behandlung mit vermehrten Berichten über Lungenödeme einher, allerdings ohne einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo.
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) 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-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 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 keinen signifikanten Unterschied (RR 0,96; 95%-KI 0,89 bis 1,02; p=0,20).
Zusätzliche Informationen:
In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET" [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D" [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht.
Die „ONTARGET"–Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D"-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.
Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.
Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.
In der „ALTITUDE"-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig

beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebo-Gruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Amelior

Nach oraler Gabe von Amelior werden maximale Plasmakonzentrationen von Olmesartan nach 1,5 bis 2 Stunden und von Amlodipin nach 6 bis 8 Stunden erreicht. Die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption nach Einnahme der beiden Wirkstoffe aus Amelior sind vergleichbar mit denen nach Einnahme der beiden Komponenten in Form von Einzeltabletten. Nahrung hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Olmesartan und Amlodipin aus Amelior.

Olmesartanmedoxomil (Wirkstoff in Amelior)

Resorption und Verteilung

Olmesartanmedoxomil ist ein Prodrug. Es wird während der Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt durch Esterasen in der Darmmukosa und im Pfortaderblut schnell in den pharmakologisch aktiven Metaboliten Olmesartan umgewandelt. Es wurde kein intaktes Olmesartanmedoxomil oder die intakte Medoxomil-Seitenkette im Plasma oder den Exkrementen gefunden. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit von Olmesartan aus einer Tablettenzubereitung betrug 25,6%.

Die durchschnittliche maximale Plasmakonzentration (C_{max}) von Olmesartan wird innerhalb von etwa 2 Stunden nach oraler Gabe von Olmesartanmedoxomil erreicht. Die Olmesartan-Plasmakonzentrationen steigen fast linear mit Erhöhung der oralen Einzeldosen bis zu etwa 80 mg.

Nahrung hatte eine minimale Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Olmesartan. Daher kann Olmesartanmedoxomil mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Klinisch relevante geschlechtsspezifische Unterschiede in der Pharmakokinetik von Olmesartan wurden nicht beobachtet.

Olmesartan wird stark (zu 99,7%) an Plasmaprotein gebunden, jedoch ist das Potenzial für klinisch relevante verdrängungsvermittelte Wechselwirkungen zwischen Olmesartan und anderen stark proteingebundenen zusätzlich verabreichten Arzneimitteln niedrig (was auch durch das Fehlen einer klinisch relevanten Wechselwirkung zwischen Olmesartanmedoxomil und Warfarin bestätigt wird). Die Bindung von Olmesartan an Blutzellen ist zu vernachlässigen. Das mittlere Verteilungsvolumen nach intravenöser Gabe ist niedrig (16 – 29 l).

Biotransformation und Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance von Olmesartan lag im Allgemeinen bei 1,3 l/h (Variationskoeffizient 19%) und war verglichen mit der Leberdurchblutung (ca. 90 l/h) relativ niedrig.

Nach Gabe einer oralen Einzeldosis von ^{14}C-markiertem Olmesartanmedoxomil wurden 10 – 16% der zugeführten Radioaktivität im Urin ausgeschieden (der weitaus größte Teil innerhalb von 24 Stunden nach der Einnahme); der Rest der wiedergefundenen Radioaktivität wurde im Stuhl ausgeschieden. Ausgehend von der systemischen Verfügbarkeit von 25,6% lässt sich berechnen, dass das resorbierte Olmesartan sowohl renal (ca. 40%) als auch hepatobiliär (ca. 60%) ausgeschieden wird. Die gesamte wiedergefundene Radioaktivität wurde als Olmesartan identifiziert. Es wurde kein weiterer bedeutender Metabolit nachgewiesen. Die enterohepatische Rückresorption von Olmesartan ist minimal. Da ein großer Anteil von Olmesartan über die Galle ausgeschieden wird, ist die Anwendung bei Patienten mit Gallenwegsobstruktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nach mehrfacher oraler Einnahme beträgt die terminale Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan zwischen 10 und 15 Stunden. Der Steady State wird nach wenigen Einnahmen erreicht und nach 14-tägiger Mehrfachgabe kann keine weitere Kumulation festgestellt werden. Die renale Clearance beträgt etwa 0,5 – 0,7 l/h und ist unabhängig von der Dosis.

Arzneimittelwechselwirkungen

Gallensäurebinder Colesevelam

Die gleichzeitige Einnahme von 40 mg Olmesartanmedoxomil und 3750 mg Colesevelamhydrochlorid führte bei gesunden Probanden für Olmesartan zu einer Reduktion der C_{max}-Werte um 28% und der AUC-Werte um 39 %. Geringere Effekte, eine Reduktion um 4% der C_{max}-Werte und 15% der AUC-Werte, wurden beobachtet, wenn Olmesartanmedoxomil 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde. Die Eliminationshalbwertszeit von Olmesartan war um 50 – 52% reduziert, unabhängig davon, ob es gleichzeitig oder 4 Stunden vor Colesevelamhydrochlorid eingenommen wurde (siehe Abschnitt 4.5).

Amlodipin (Wirkstoff in Amelior)

Resorption und Verteilung

Nach oraler Gabe therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen im Blut 6 bis 12 Stunden nach Einnahme 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 und 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.

Olmesartanmedoxomil und Amlodipin (Wirkstoffe in Amelior)

Pharmakokinetik bei besonderen Gruppen

Pädiatrische Population (Alter unter 18 Jahre)

Für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren liegen keine pharmakokinetischen Daten vor.

Ältere Menschen (65 Jahre oder älter)

Bei älteren Hochdruckpatienten (65 – 75 Jahre) war die AUC im Steady State im Vergleich zu einer jüngeren Gruppe um ca. 35% erhöht und bei sehr alten Menschen (≥75 Jahre) um ca. 44% (siehe Abschnitt 4.2). Dies könnte zumindest zum Teil durch eine generell verminderte Nierenfunktion in dieser Patientengruppe begründet sein. Das empfohlene Dosierungsschema ist allerdings dasselbe wie bei anderen Patienten, jedoch ist bei Dosiserhöhungen Vorsicht angezeigt.

Die Zeit bis zum Erreichen der maximalen Plasmakonzentration von Amlodipin ist bei älteren und jüngeren Probanden ähnlich. Bei älteren Menschen ist die Amlodipin-Clearance tendenziell erniedrigt, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen für die untersuchte Altersgruppe in dieser Studie erwartet (siehe Abschnitt 4.4).

Einschränkung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit leichter, mäßiger bzw. schwerer Einschränkung der Nierenfunktion stiegen die AUC-Werte für Olmesartan im Steady State im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 62%, 82% bzw. 179% (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Amlodipin wird umfassend zu inaktiven Metaboliten metabolisiert. Zehn Prozent der Substanz wird unverändert im Urin ausgeschieden. Veränderungen der Amlodipin-Plasmakonzentration hängen nicht vom Grad der Einschränkung der Nierenfunktion ab. Bei diesen Patienten kann Amlodipin in der normalen Dosierung verabreicht werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Einschränkung der Leberfunktion

Nach oraler Einzelgabe lagen die AUC-Werte für Olmesartan bei Patienten mit leicht bzw. mäßig eingeschränkter Leberfunktion um 6% bzw. 65% höher als bei der ihr gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Der ungebundene Anteil von Olmesartan lag 2 Stunden nach der Einnahme bei gesunden Personen bei 0,26%, bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion bei 0,34% und bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion bei 0,41%. Nach wiederholter Anwendung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion war der mittlere AUC-Wert von Olmesartan wiederum um ca. 65% höher als in der gegenübergestellten gesunden Kontrollgruppe. Die mittleren C_{max}-Werte von Olmesartan waren bei Personen mit eingeschränkter Leberfunktion und Gesunden vergleichbar. Es liegt keine Untersuchung zu Olmesartanmedoxomil bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion vor (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Amlodipin eingeschränkt und die Halbwertszeit verlängert, was zu einer Erhöhung des AUC-Wertes um etwa 40% bis 60% führt (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aufgrund der präklinischen Toxizitätsprofile der einzelnen Substanzen wird keine Verstärkung der Toxizität für die Kombination erwartet, da jede der beiden Substanzen ein anderes Zielorgan hat, d.h. Olmesartanmedoxomil die Nieren und Amlodipin das Herz.

In einer dreimonatigen Toxizitätsstudie mit Mehrfachgabe an Ratten wurden nach oraler Verabreichung von Olmesartanmedoxomil/Amlodipin die folgenden Veränderungen beobachtet: Abnahme der roten Blutzell-Parameter und renale Veränderungen, die eventuell dem Olmesartanmedoxomil zugeschrieben werden könnten, Veränderungen an Darm (Lumenerweiterung und diffuse Mucosaverdickung des Ileums und Colons) und Nebennieren (Hypertrophie der Zona glomerulosa und Vakuolisierung der Zona fasciculata), sowie Hypertrophien der Brustdrüsengänge, die eventuell dem Amlodipin zugeschrieben werden könnten. Diese Veränderungen bedeuten weder eine Verstärkung gegenüber dem für die Einzelstoffe berichteten Toxizitätsniveau, und es zeigten sich auch keine neuen Toxizitätsaspekte. Ebenso wurden keine toxikologischen Synergieeffekte beobachtet.

Olmesartanmedoxomil (Wirkstoff in Amelior)

Bei Untersuchungen zur chronischen Toxizität an Ratten und Hunden rief Olmesartanmedoxomil ähnliche Wirkungen wie andere AT_1-Rezeptor-Antagonisten und ACE-Hemmer hervor: Anstiege von Serum-Harnstoff und Kreatinin; Abnahme des Herzgewichts; Abnahme der roten Blutzell-Parameter

(Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit); histologische Anzeichen der Nierenschädigung (regenerative Läsionen des Nierenepithels, Verdickung der Basalmembran, Dilatation der Tubuli). Diese durch die pharmakologischen Wirkungen von Olmesartanmedoxomil hervorgerufenen unerwünschten Wirkungen, die auch in präklinischen Untersuchungen mit anderen AT_1-Rezeptor-Antagonisten und mit ACE-Hemmern auftraten, wurden durch gleichzeitige orale Gabe von NaCl vermindert. Bei beiden Spezies wurden eine erhöhte Plasma-Renin-Aktivität sowie Hypertrophie/Hyperplasie der juxtaglomerulären Zellen in der Niere beobachtet. Diese Veränderungen, die auch ein typischer Klassen-Effekt von ACE-Hemmern und anderen AT_1-Rezeptor-Antagonisten sind, scheinen keine klinische Relevanz zu haben.
Wie auch bei anderen AT_1-Rezeptor-Antagonisten wurde bei Olmesartanmedoxomil in vitro ein Anstieg der Inzidenz von Chromosomenbrüchen in Zellkulturen festgestellt. In mehreren in-vivo-Studien mit Olmesartanmedoxomil wurden bei sehr hohen oralen Dosen von bis zu 2000 mg/kg keine relevanten Auswirkungen beobachtet. Die Untersuchungen zur Genotoxizität deuten insgesamt darauf hin, dass erbgutschädigende Wirkungen bei klinischer Anwendung von Olmesartanmedoxomil sehr unwahrscheinlich sind.
Olmesartanmedoxomil war weder in einer 2-Jahres-Studie bei Ratten karzinogen, noch in zwei 6-Monats-Studien zur Karzinogenität mit transgenen Mäusen.
In Reproduktionsstudien an Ratten beeinflusste Olmesartanmedoxomil die Fruchtbarkeit nicht und löste auch keine teratogene Wirkung aus. Wie bei anderen Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten war die Überlebensrate der Jungen infolge der Aufnahme von Olmesartanmedoxomil reduziert und es wurde eine Erweiterung des Nierenbeckens nach Exposition der Muttertiere während der späten Trächtigkeit und Laktation festgestellt. Wie bei anderen Antihypertensiva erwies sich Olmesartanmedoxomil als toxischer für trächtige Kaninchen als für trächtige Ratten; es gab jedoch keinen Hinweis auf eine fetotoxische Wirkung.

Amlodipin (Wirkstoff in Amelior)

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 und Weibchen 14 Tage lang 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

Tablettenkern

vorverkleisterte Maisstärke
verkieselte mikrokristalline Cellulose (mikrokristalline Cellulose mit hochdispersem Siliciumdioxid)
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat.

Film-Überzug

Poly(vinylalkohol)
Macrogol 3350
Talkum
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid

gelb (E 172) (nur Amelior 40 mg/5 mg und 40 mg/10 mg Filmtabletten)
Eisen(III)-oxid, rot (E 172) (nur Amelior 40 mg/10 mg Filmtabletten).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminium/PVC/Aluminium-Blisterpackung.
Packungen mit 14, 28, 30, 56, 90, 98, 10 x 28 und 10 x 30 Filmtabletten.
Perforierter Blister zur Abgabe von Einzeldosen in Packungen mit 10, 50 und 500 Filmtabletten.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxemburg

8. Zulassungsnummer

1–27896

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

17. Dezember 2008 / 12. Juli 2013

10. Stand der Information

Dezember 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.