

## FACHINFORMATION

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Amlodipin axcount 5 mg Tabletten

Amlodipin axcount 10 mg Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

5mg: Weiße bis cremefarbene, runde, beidseitig gewölbte, nicht überzogene, auf beiden Seiten glatte Tabletten.

10mg: Weiße bis cremefarbene, runde, beidseitig gewölbte, nicht überzogene Tabletten mit einer Bruchkerbe auf der einen und glatt auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Chronische stabile Angina pectoris

Vasospastische (Prinzmetal-) Angina

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

###### Erwachsene

Sowohl für Hypertonie als auch für Angina beträgt die übliche Anfangsdosis 5 mg Amlodipin axcount einmal täglich. Diese Dosis kann je nach dem individuellen Ansprechen des Patienten auf maximal 10 mg erhöht werden.

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Amlodipin axcount zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Amlodipin axcount als Monotherapie gegeben werden oder bei den Patienten, deren Angina auf Nitrates und/oder eine angemessene Betablocker-Dosis nicht ansprechen, in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Angina.

Bei einer Begleitbehandlung mit Thiaziddiuretika, Betablockern oder ACE-Hemmern ist eine Dosisanpassung nicht notwendig.

## Besondere Patientengruppen

### Kinder und Jugendliche

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

Die empfohlene orale antihypertensive Anfangsdosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt 2,5 mg einmal täglich. Die Dosis kann auf 5 mg einmal täglich gesteigert werden, sollte das Blutdruckziel nach vier Wochen nicht erreicht sein. Dosierungen über 5 mg täglich wurden bei pädiatrischen Patienten nicht untersucht (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

### Kinder unter 6 Jahren

Es liegen keine Daten vor.

Eine Wirkstärke von 2,5 mg lässt sich mit diesen Tabletten nicht erzielen.

Die Tabletten sollten deshalb bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren nicht zu Beginn einer antihypertensiven Therapie eingesetzt werden. Die Tabletten sind unter Umständen bei manchen Kindern auch nicht zur Erhaltungstherapie geeignet.

### Ältere Patienten

Bei ähnlicher Dosierung werden Amlodipin-Tabletten von älteren und jüngeren Patienten gleich gut vertragen. Bei älteren Patienten wird daher die übliche Dosierung empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Für Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen liegen keine Dosierungsempfehlungen vor; deshalb sollte die Dosis vorsichtig ausgewählt werden und die Anfangsdosis am unteren Ende des Dosierungsbereichs liegen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Bei schweren Leberfunktionsstörungen wurde die Pharmakokinetik von Amlodipin nicht untersucht. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollte mit der niedrigsten Amlodipin-Dosis begonnen und die Dosis langsam gesteigert werden.

### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Das Ausmaß der Niereninsuffizienz korreliert nicht mit Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

## **Art der Anwendung**

Tablette zum Einnehmen

## **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridin-Derivate, Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile.
- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

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

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin bei einer hypertensiven Krise wurden nicht nachgewiesen.

##### Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrt Berichte von Lungenödem (siehe Abschnitt 5.1). Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können.

##### Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Wie bei allen Calciumkanalblockern ist die Halbwertszeit von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert und die AUC-Werte sind höher. Es gibt keine Dosierungsempfehlungen. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sollte sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion können eine langsame Dosistitration sowie eine engmaschige Überwachung notwendig sein.

##### Ältere Patienten

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

##### Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Amlodipin kann bei derartigen Patienten in der üblichen Dosierung angewendet werden. Das Ausmaß der Niereninsuffizienz korreliert nicht mit Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

#### **Wichtige Informationen zu den Inhaltsstoffen dieses Arzneimittels**

Natrium: Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. im Wesentlichen "natriumfrei".

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

##### Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

**CYP3A4-Inhibitoren:** Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mäßig starken 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 dieser geänderten Pharmakokinetik können bei älteren Menschen ausgeprägter sein und daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig sein. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Clarithromycin und Amlodipin behandelt werden, besteht ein erhöhtes Hypotonierisiko. Bei der gleichzeitigen Anwendung von Amlodipin und Clarithromycin wird deshalb eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

**CYP3A4-Induktoren:** Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)) kann zu verminderten Plasmaspiegeln 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 bei einigen Patienten die Bioverfügbarkeit von Amlodipin erhöht sein und es so zu einer verstärkten Blutdrucksenkung kommen kann.

Dantrolen (Infusion): Im Tiermodell wurde nach Verabreichung von Verapamil und intravenösem Dantrolen letales Kammerflimmern und Kreislaufkollaps in Verbindung mit Hyperkaliämie beobachtet. Aufgrund des Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die anfällig für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

#### Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin verstärkt die Blutdrucksenkung durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel.

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

Simvastatin: Die gleichzeitige Anwendung mehrfacher Dosen von 10 mg Amlodipin zusammen mit 80 mg Simvastatin führte zu einer 77%-igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Simvastatin. Die Dosis von Simvastatin ist bei Kombination mit Amlodipin auf 20 mg pro Tag zu begrenzen.

Tacrolimus: Bei der gleichzeitigen Anwendung von Amlodipin und Tacrolimus besteht ein Risiko für erhöhte Blutspiegel von Tacrolimus. Der dieser Wechselwirkung zugrunde liegende pharmakokinetische Mechanismus ist nicht vollständig bekannt. Zur Vermeidung einer Tacrolimus-Toxizität muss bei der Verabreichung von Amlodipin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung die Blutspiegel von Tacrolimus überwacht und ggf. die Dosis von Tacrolimus angepasst werden.

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

### Schwangerschaft

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

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

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

### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht. Bei der Entscheidung, entweder weiterzustillen/abzustillen oder die Behandlung mit Amlodipin fortzusetzen/abzusetzen, sind der Nutzen des Stillens für das Kind und der Nutzen der Therapie mit Amlodipin für die Mutter zu berücksichtigen.

### Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt worden waren, wurden reversible biochemische Veränderungen im Kopfteil der Spermatozoen beobachtet. Die klinischen Daten sind in Hinblick auf einen möglichen Einfluss von Amlodipin auf die Fertilität nicht ausreichend. In einer Studie an Ratten zeigten sich unerwünschte Wirkungen 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 mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Falls Patienten unter Behandlung mit Amlodipin an Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Vorsicht ist insbesondere zu Beginn der Behandlung geboten.

#### 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 Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Studien mit Amlodipin dokumentierten unerwünschten Ereignisse sind weiter unten nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeit
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie, Leukozytopenie	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems	Allergische Reaktionen	Sehr selten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperglykämie	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression	Gelegentlich
	Verwirrtheit	Selten
Erkrankungen des Nervensystems	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)	Häufig
	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien	Gelegentlich
	Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie	Sehr selten
	Extrapyramidales Syndrom	Nicht bekannt
Augenerkrankungen	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)	Häufig
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Tinnitus	Gelegentlich
Herzkrankungen	Palpitationen	Häufig
	Myokardinfarkt, Arrhythmie, (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie und Vorhofflimmern)	Sehr selten
Gefäßerkrankungen	Hautrötung mit Wärmegefühl	Häufig
	Hypotonie	Gelegentlich
	Vaskulitis	Sehr selten
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig
	Husten, Rhinitis	Gelegentlich

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen, Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung)	Häufig
	Erbrechen, Mundtrockenheit	Gelegentlich
	Pankreatitis, Gastritis, Gingivalhyperplasie	Sehr selten
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatitis, Ikterus, erhöhte Leberenzymwerte (meistens im Zusammenhang mit Cholestase)	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem, Urtikaria	Gelegentlich
	Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit	Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie, Myalgie, Rückenschmerzen	Gelegentlich
	Knöchelschwellung, Muskelkrämpfe	Häufig
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Impotenz, Gynäkomastie	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ödeme	Sehr häufig
	Müdigkeit, Schwächegefühl	Häufig
	Brustschmerzen, Schmerzen, Unwohlsein	Gelegentlich
Untersuchungen	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	Gelegentlich

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

#### 4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen beim Menschen sind begrenzt.

##### Symptome

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

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

##### Behandlung

Bei gesunden Probanden führte die sofortige Gabe von Aktivkohle oder bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin zu einer bedeutenden Verringerung der Resorption von Amlodipin. Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein.

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

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor gegeben werden, wenn dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös gegebenes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

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

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker).

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf der Erschlaffung der glatten Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt, ist noch nicht vollständig bekannt. Es verringert die Ischämie jedoch durch die beiden folgenden Wirkungen:

1) Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und senkt so den peripheren Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.

2) Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin auch eine Dilatation der Koronararterien und -arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation erhöht sich die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina).

Bei Hypertonikern führt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin zu einer klinisch signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei der Anwendung von Amlodipin 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 Senkung der ST-Strecke um 1 mm und eine Senkung der Anfallshäufigkeit und des Nitratbedarfs.

Unter Amlodipin kam es nicht zu 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 (KHK)

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten multizentrischen Studie mit 1.997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirksamkeit von Amlodipin zur Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit untersucht. Von diesen Patienten wurden über zwei Jahre 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin und 673 Patienten mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt, 655 Patienten erhielten Placebo 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.

<b>Tabelle 1: Häufigkeit signifikanter klinischer Ereignisse in der CAMELOT-Studie</b>					
Ergebnisse	Kardiovaskuläre Ereignisse			Amlodipin vs. Placebo	
	Anzahl (%)			Hazard Ratio (95% KI)	p-Wert
	Amlodipin	Placebo	Enalapril		
<b>Primärer Endpunkt</b>					
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<b>Einzelne Ereignisse</b>					
Revaskularisierung der Koronararterien	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Nicht tödlicher MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Schlaganfall 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 HI	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)	n. a.	0,04
Neu aufgetretene periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; MI, Myokardinfarkt; TIA, transiente ischämische Attacke; HI, Herzinsuffizienz, n.a. nicht zutreffend.

#### Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

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

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

In einer langfristigen, placebokontrollierten Nachbeobachtungsstudie (PRAISE-2) mit Amlodipin bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Klassen III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesamtmortalität. In dem gleichen Patientenkollektiv wurde Amlodipin mit einem vermehrten Auftreten von Lungenödemen in Verbindung gebracht, obwohl kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Auftretens einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zu Placebo beobachtet wurde.

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

Um neuere Therapieansätze miteinander 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 randomisiert und über durchschnittlich 4,9 Jahre beobachtet. Sie hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, darunter Myokardinfarkt oder Schlaganfall in der Anamnese (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislaufkrankung (insgesamt 51,5%), Typ 2 Diabetes (36,1%) HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), durch EKG oder Echokardiographie bestätigte linksventrikuläre Hypertrophie (20,9%), Zigarettenraucher (21,9%).

Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlicher 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;  $p = 0,20$ ).

#### Anwendung bei Kindern (ab 6 Jahren)

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

Die Langzeitwirkungen von Amlodipin auf Wachstum, Pubertät und allgemeine Entwicklung wurden nicht untersucht. Die Langzeitwirksamkeit von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption, Verteilung, Plasmaeiweißbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert. Spitzenkonzentrationen werden nach 6 bis 12 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80%. Das Verteilungsvolumen liegt bei 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 etwa 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Amlodipin wird in der Leber weitgehend zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt. Im Urin werden 10% der Muttersubstanz sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden.

### Eingeschränkte Leberfunktion

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 verringert. Dies führt zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60% erhöhten AUC.

### Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen der Spitzenkonzentration im Plasma ist bei älteren und jüngeren Patienten gleich. Bei älteren Patienten scheint die Amlodipin-Clearance herabgesetzt zu sein, was zu einer Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit führt. Die erhöhte AUC und verlängerte Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprachen den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

### Kinder und Jugendliche

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern und Jugendlichen im Alter von 12 Monaten bis 17 Jahren (mit 34 Patienten im Alter von 6 bis 12 Jahren und 28 Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren) durchgeführt, die entweder einmal oder zweimal täglich zwischen 1,25 mg und 20 mg Amlodipin erhielten. Bei den Kindern von 6 bis 12 Jahren und bei den Jugendlichen von 13 bis 17 Jahren betrug die durchschnittliche orale Clearance (CL/F) 22,5 bzw. 27,4 l/h bei den männlichen und 16,4 bzw. 21,3 l/h bei den weiblichen Personen. Es wurde eine große interindividuelle Expositionsvariabilität beobachtet. Die Daten für Kinder unter 6 Jahren sind begrenzt.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurden bei Ratten und Mäusen bei Dosierungen, die etwa 50-mal höher waren als die auf mg/kg bezogene empfohlene Höchstdosis 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 Höchstdosis von 10 mg beim Menschen bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) zeigten sich keine Auswirkungen auf die Fertilität von mit Amlodipin behandelten Ratten (Männchen: 64 Tage; Weibchen: 14 Tage vor der Paarung). In einer anderen Studie an Ratten, in der männliche Ratten über 30 Tage mit Amlodipinbesilat in Dosen behandelt wurden, die, bezogen auf mg/kg, mit der Dosierung beim Menschen vergleichbar waren, wurde sowohl eine Abnahme des follikelstimulierenden Hormons und des Testosterons im Plasma als auch eine Abnahme der Spermiedichte und eine Verringerung der Zahl reifer Spermatozoen und Sertolizellen beobachtet.

### 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 ebenso hoch und für Ratten doppelt\* so hoch wie die empfohlene Höchstdosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m<sup>2</sup>) lag nahe an der bei Mäusen maximal 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**

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

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

48 Monate

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Weißer, opake PVC/PVdC-Aluminium-Blisterverpackung mit 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, 500 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

axcount Generika GmbH  
Max-Planck-Straße 36 d  
D-61381 Friedrichsdorf

Telefon: 06172-17940-00  
Telefax: 06172-17940-40

E-Mail: [service@axcount.de](mailto:service@axcount.de)  
[www.axcount.de](http://www.axcount.de)

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Amlodipin axcount 5 mg Tabletten: 94144.00.00*  
*Amlodipin axcount 10 mg Tabletten: 94145.00.00*

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

21.09.2016

## **10. STAND DER INFORMATION**

Juli 2022

## **11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.