

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS*Amlodipin dura B 5 mg Tabletten**Amlodipin dura B 10 mg Tabletten***2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG***Amlodipin dura B 5 mg Tabletten*

1 Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Amlodipin dura B 10 mg Tabletten

1 Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinbesilat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Amlodipin dura B 5 mg Tabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit Prägung „5“ auf der einen Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Amlodipin dura B 10 mg Tabletten:

Weiße, runde, bikonvexe Tablette mit Prägung „10“ auf der einen Seite und Bruchkerbe auf der anderen Seite.

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hypertonie
- Chronisch stabile (Belastungs-) Angina Pectoris
- Vasospastische (Prinzmetal-) Angina

4.2 Dosierung und Art der Anwendung***Erwachsene***

Die übliche Anfangsdosis sowohl bei Hypertonie als auch bei Angina beträgt 5 mg Amlodipin einmal täglich; abhängig davon, wie der einzelne Patient darauf anspricht, kann diese Dosis auf maximal 10 mg täglich erhöht werden.

Bei Bluthochdruckpatienten wurde Amlodipin in Kombination mit einem Thiazid-Diuretikum, Alpha-Blocker, Beta-Blocker, oder ACE-Hemmer eingesetzt. Bei Angina kann Amlodipin als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung einer Angina angewendet werden, bei Patienten mit Angina, die refraktär gegenüber Nitraten und/oder angemessenen Dosen von Beta-Blockern ist.

Bei gleichzeitiger Gabe von Thiazid-Diuretika, Beta-Blockern und ACE-Hemmern, ist keine Dosisanpassung von Amlodipin erforderlich.

Besondere Patientengruppen***Ältere***

Bei Anwendung in ähnlichen Dosen wird Amlodipin bei älteren oder jüngeren Patienten gleich gut vertragen. Für ältere Patienten wird die normale Dosierung empfohlen. Eine Dosiserhöhung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Dosierungsempfehlungen bei Patienten mit leichten bis mäßigen Leberfunktionsstörungen wurden nicht festgelegt. Die Dosierung sollte deshalb mit Vorsicht gewählt werden und sollte am unteren Dosisbereich beginnen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Die Pharmakokinetik von Amlodipin bei schwerer Leberfunktionsstörung wurde nicht untersucht. Amlodipin sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung mit der niedrigsten Dosis begonnen und langsam titriert werden.

Nierenfunktionsstörungen

Zwischen dem Grad der Nierenfunktionsstörung und den Veränderungen der Plasmaspiegel von Amlodipin besteht keine Korrelation. Deshalb wird eine normale Dosierung empfohlen. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Kinder und Jugendliche***Kinder und Jugendliche mit Bluthochdruck im Alter von 6 bis 17 Jahren***

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

Kinder jünger als 6 Jahre

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Tabletten zur oralen Anwendung

4.3 Gegenanzeigen***Amlodipin dura B*** ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Überempfindlichkeit gegen Dihydropyridinderivate, Amlodipin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- schwerer Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabiler Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz:

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten. In einer placebokontrollierten Langzeitstudie mit Amlodipin gab es bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödemen im Vergleich zur Placebogruppe (siehe Abschnitt 5.1).

Calciumkanalblocker, einschließlich Amlodipin, sollten bei Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko für zukünftige kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität erhöhen können.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion:

Die Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert, die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher am unteren Ende des Dosisbereichs begonnen werden und der Behandlungsbeginn und die Erhöhung der Dosis sollten mit Vorsicht erfolgen. Eine langsame Dosistitration und eine sorgfältige Überwachung können bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen erforderlich sein.

Anwendung bei älteren Patienten:

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

Anwendung bei Nierenfunktionsstörung:

Amlodipin kann bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung in üblichen Dosierungen angewendet werden. Zwischen dem Grad der Nierenfunktionsstörung und den Veränderungen der Plasmaspiegel von Amlodipin besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen***Einfluss anderer Arzneimittel auf Amlodipin******CYP3A4-Inhibitoren:*** Gleichzeitige Anwendung von Amlodipin mit starken oder mittelstarken CYP3A4-Inhibitoren (Protease-Inhibitoren, Azol –Antimykotika, Makrolide wie Erythromycin oder Clarithromycin, Verapamil oder Diltiazem) kann zu einem erheblichen Anstieg der Amlodipin-Exposition führen. Die klinischen Auswirkungen dieser PK-Veränderungen können bei älteren Patienten

stärker ausgeprägt sein. Eine klinische Überwachung und eine Dosisanpassung können daher erforderlich sein.

CYP3A4-Induktoren: Es liegen keine Daten zur Wirkung von CYP3A4-Induktoren auf Amlodipin vor. Die gemeinsame Anwendung von CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]) könnte zu verminderten Plasmaspiegeln von Amlodipin führen. Amlodipin sollte gemeinsam mit CYP3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.

Die 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): Nach Gabe von Verapamil und intravenösem Dantrolen wurde in Verbindung mit Hyperkaliämie bei Tieren tödliches Kammerflimmern und Herz-Kreislauf-Kollaps beobachtet. Aufgrund des Risikos einer Hyperkaliämie wird empfohlen, die gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlodipin bei Patienten, die für eine Hyperthermie anfällig sind und bei der Behandlung einer malignen Hyperthermie zu vermeiden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin kann die Blutdrucksenkung anderer Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften verstärken.

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

Simvastatin: Die gleichzeitige Anwendung von Mehrfachdosen von 10 mg Amlodipin mit 80 mg Simvastatin führte zu einer 77 %-igen Erhöhung der Simvastatin-Exposition im Vergleich zu Simvastatin allein. Bei Patienten unter Amlodipin muss die Simvastatindosis auf 20 mg täglich begrenzt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft wurde bisher nicht bestätigt.

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

Eine Anwendung während der Schwangerschaft wird nur dann empfohlen, wenn keine sichereren Therapiealternati-

ven zur Verfügung stehen und die Krankheit ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillen

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

Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern behandelt wurden, wurde über reversible biochemische Veränderungen im Kopfbereich der Spermien berichtet. Klinische Daten hinsichtlich der möglichen Wirkung von Amlodipin auf die Fertilität sind nicht ausreichend. In einer Studie an Ratten wurden Nebenwirkungen auf die männliche Fertilität beobachtet (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 unter Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit leiden, kann die Reaktionsfähigkeit beeinträchtigt sein. Besonders zu Behandlungsbeginn wird Vorsicht empfohlen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden unter Behandlung mit Amlodipin mit der folgenden Häufigkeit beobachtet und beschrieben:

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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf Seite 3.

Ausnahmefälle von extrapyramidalem Syndrom wurden berichtet.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen beim Menschen sind begrenzt.

Symptome:

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine massive Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und reflektorischer Tachykardie führen könnte. Ausgeprägte und andauernde systemische Hypotonie im Extremfall bis hin zu Schock mit tödlichem Verlauf wurden berichtet.

Behandlung:

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosis Amlodipin bedarf es aktiver Unterstützung des Herz-Kreislauf-Systems einschließlich engmaschiger Überwachung von Herz- und Lungenfunktion, Hochlagerung der Extremitäten und Kontrolle der Flüssigkeitsbilanz.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor gegeben werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös gegebenes Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass die Gabe von Aktivkohle bis zu zwei Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert.

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 mit vorwiegender Gefäßwirkung.

ATC-Code: C08 CA01

Amlodipin ist ein Calciumionen-Einstrom-Hemmer der Dihydropyridin-Gruppe (Hemmer der langsamen Calciumkanäle oder Calciumionen-Antagonist) und hemmt den transmembranen Einstrom von Calciumionen in Herzmuskelzellen und glatte Gefäßmuskelzellen.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten relaxierenden Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur. Die genaue Wirkungsweise, durch die Amlodipin antianginös wirkt,

Tabelle 1: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr selten	Leukozytopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr selten	Allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression
	Selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
	Gelegentlich	Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien
	Sehr selten	Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Sehstörungen (einschließlich Diplopie)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	Häufig	Palpitationen
	Sehr selten	Myokardinfarkt, Rhythmusstörungen (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hautrötung mit Wärmegefühl
	Gelegentlich	Hypotonie
	Sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Dyspnoe, Rhinitis
	Sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Bauchschmerzen, Übelkeit
	Gelegentlich	Erbrechen, Verdauungsstörungen, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung), Mundtrockenheit
	Sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr selten	Hepatitis, Ikterus, Anstieg der Leberenzymwerte*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Ausschlag, Exanthem
	Sehr selten	Angioödem (Quincke-Ödem), Erythema exsudativum multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Lichtempfindlichkeit
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig	Gelenkschwellungen
	Gelegentlich	Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Ödeme, Müdigkeit
	Gelegentlich	Thoraxschmerzen, Schwächegefühl, Schmerzen, Unwohlsein
Untersuchungen	Gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme

* meistens in Verbindung mit Cholestase

ist noch nicht vollständig bekannt, aber Amlodipin reduziert die ischämische Gesamtbelastung über die beiden folgenden Wirkungen:

1. Amlodipin erweitert die peripheren Arteriolen und reduziert so den peripheren Gesamtwiderstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Nachlastsenkung den myokardialen Energieverbrauch und Sauerstoffbedarf.
2. Der Wirkmechanismus von Amlodipin beinhaltet möglicherweise auch die Dilatation der großen Koronararterien und Koronararteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Regionen. Bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder Variant-Angina) steigert die Dilatation die myokardiale Sauerstoffversorgung.

Bei Patienten mit Hypertonie bewirkt die einmal tägliche Gabe eine klinisch signifikante Blutdrucksenkung (sowohl im Liegen als auch im Stehen) über das gesamte 24 Stunden-Intervall. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts, ist bei der Anwendung von Amlodipin nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina erhöht die einmal tägliche Gabe von Amlodipin die Gesamtbelastbarkeit, verlängert die Zeit bis zum Beginn einer Angina und bis zur Absenkung des ST-Segments um 1 mm und senkt sowohl die Häufigkeit von Angina-Pectoris-Anfällen als auch den Bedarf an Glyceryltrinitrat-Tabletten.

Amlodipin wurde nicht mit negativen Auswirkungen auf den Stoffwechsel oder Änderungen der Plasmalipide in Verbindung gebracht und ist für Patienten mit Asthma, Diabetes und Gicht geeignet.

Anwendung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK)

In einer unabhängigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 1997 Patienten wurde die Wirksamkeit von Amlodipin im Hinblick auf eine Prävention von klinischen Ereignissen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) untersucht: CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis). Von diesen Patienten wurden 663 mit 5-10 mg Amlodipin, 673 mit 10-20 mg Enalapril und 655 mit Placebo, zusätzlich zu einer Standardbehandlung mit Statinen, Betablockern, Diuretika und Aspirin für 2 Jahre behandelt. Die wichtigsten Ergebnisse zur Wirksamkeit sind in Tabelle 1 dargestellt. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass es unter der Behandlung mit

Amlodipin zu einer geringeren Zahl von Hospitalisierungen wegen Angina Pectoris und zu weniger Revaskularisationen bei Patienten mit KHK kam.

Siehe untenstehende Tabelle 2: Häufigkeit von signifikanten klinischen Ereignissen von CAMELOT

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

In Studien zur Hämodynamik und in klinischen Studien zur Belastbarkeit von Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA Grad II-IV) führte Amlodipin zu keiner klinischen Verschlechterung basierend auf Messungen zur Belastbarkeit und zur linksventrikulären Ejektionsfraktion sowie der klinischen Symptomatik.

In einer placebokontrollierten Studie (PRAISE) zur Beurteilung von Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad III-IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, führte Amlodipin nicht zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder einem erhöhten kombinierten Risiko von Mortalität und Morbidität.

In einer anschließenden, placebokontrollierten Langzeitstudie (PRAISE-2) mit Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrunde liegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig stabil auf ACE-Hemmer, Digitalis und Diuretika eingestellt waren, hatte Amlodipin keinen Einfluss auf die gesamt-kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation war Amlodipin mit einer Zunahme an Lungenödem verbunden.

Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)

Zum Vergleich neuerer medikamentöser Therapien wurde eine randomisierte doppelblinde Morbidität-Mortalität-Studie, genannt ALLHAT-Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial), durchgeführt: Amlodipin 2,5-10 mg/Tag (Calciumkanalblocker) oder Lisinopril 10-40 mg/Tag (ACE-Hemmer) als First-Line-Therapie im Vergleich zu Thiaziddiuretika, Chlorthalidon 12,5-25 mg/Tag bei leichter bis mittelschwerer Hypertonie.

Tabelle 2: Häufigkeit von signifikanten klinischen Ereignissen von CAMELOT

Ergebnisse	Kardiovaskuläre Ereignisse Anzahl (%)			Amlodipin vs. Placebo	
	Amlodipin	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (95% CI)	P-Wert
Primärer Endpunkt					
Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Ausgewählte Komponenten					
Koronar-Revaskularisierung	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalisierung 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/TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Herz-/Gefäßtod	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Wiederbelebung nach Herzstillstand	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Neu-diagnostizierte periphere Gefäßkrankheit	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abkürzungen: CI, Konfidenzintervall; MI, Myokardinfarkt; TIA, transiente ischämische Attacke

Insgesamt wurden 33.357 Bluthochdruckpatienten ab einem Alter von 55 Jahren randomisiert und im Mittel über 4,9 Jahre beobachtet. Die Patienten hatten mindestens einen zusätzlichen Risikofaktor für eine koronare Herzkrankheit, einschließlich früherer Myokardinfarkt oder Schlaganfall (> 6 Monate bis zum Einschluss), HDL-C < 35 mg/dL (11,6 %), Linksherzhypertrophie, diagnostiziert durch Elektrokardiogramm oder Echokardiogramm (20,9 %), gegenwärtige Raucher (21,9 %).

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus Tod durch koronare Herzkrankheit und nicht tödlichem Myokardinfarkt. Der Unterschied beim primären Endpunkt zwischen Amlodipin-basierter Therapie und Chlortalidon-basierter Therapie war nicht signifikant: RR 0,98; 95 % CI (0,90-1,07), p=0,65. Bei den sekundären Endpunkten, war die Inzidenz für Herzinsuffizienz (Komponente eines zusammengesetzten kombinierten kardiovaskulären Endpunktes) in der Amlodipin-Gruppe signifikant höher als in der Chlortalidon-Gruppe (10,2 % vs. 7,7 %, RR 1,38, 95 % CI [1,25-1,52] p<0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen der Amlodipin-Gruppe und der Chlortalidongruppe (RR 0,96 95 % CI [0,89-1,02] p=0,20).

Anwendung bei Kindern (älter als 6 Jahre)

In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6-17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, zeigte der Vergleich einer 2,5 mg-Dosis und einer 5,0 mg-Dosis Amlodipin mit Placebo, dass beide Dosierungen den systolischen Blutdruck signifikant stärker senkten als Placebo. Die Differenz zwischen den beiden Dosierungen war nicht statistisch signifikant.

Die Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurde nicht untersucht. Die Langzeitwirkung von Amlodipin bei einer Behandlung in der Kindheit zur Verringerung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität im Erwachsenenalter ist ebenfalls nicht bekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption, Verteilung, Plasmaproteinbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert mit Spitzenkonzentrationen im Blut zwischen 612 Stunden nach der Einnahme. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa zwischen 64 und 80 %. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* Studien haben gezeigt, dass etwa 97,5 % des zirkulierenden Amlodipins an Plasmaproteine gebunden ist.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin wird durch Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Biotransformation/Elimination

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt etwa 35-50 Stunden und ist bei einmal täglicher Einnahme konstant.

Amlodipin wird in der Leber umfassend zu inaktiven Metaboliten metabolisiert, wobei 10 % in unveränderter Form und 60 % in Form von Metaboliten über den Harn ausgeschieden werden.

Ältere Patienten

Die Zeitspanne bis zum Erreichen von maximalen Plasmakonzentrationen 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 Erhöhung der AUC und der Eliminationshalbwertszeit bei Patienten mit Herzinsuffizienz entsprach den Erwartungen in Bezug auf die untersuchte Altersgruppe.

Kinder

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

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert.

Zur Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion mit Amlodipin liegen nur sehr begrenzte klinische Daten vor. Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Clearance von Amlodipin verringert, das zu einer längeren Halbwertszeit und eine Erhöhung der AUC um ca. 40-60 % führt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Reproduktionstoxikologie

Reproduktionsstudien an Ratten und Mäusen haben eine verzögerte Geburt, verlängerte Wehendauer und eine verringerte Überlebensrate von Jungtieren bei Dosierungen gezeigt, die etwas 50-mal höher waren, als die maximal empfohlene Dosis für den Menschen (basierend auf mg/kg).

Beeinträchtigung der Fertilität

Es gab keine Auswirkungen auf die Fruchtbarkeit von Ratten, die mit Amlodipin (Männchen über 64 Tage und Weibchen über 14 Tage vor der Paarung) mit Dosen bis zu 10 mg/kg/Tag (8-mal* die maximale empfohlene menschliche Dosis von 10 mg auf einer mg/m² Basis) behandelt wurden. In einer anderen Studie an Ratten, in denen männliche Ratten mit Amlodipinbesilat für 30 Tage mit einer Dosis vergleichbar mit der menschlichen Dosis basierend auf mg/kg, behandelt wurden, wurden verringertes Plasma-Follikel-stimulierendes Hormon und Testosteron gefunden, sowie eine Abnahme der Spermien-Dichte und der Anzahl der reifen Spermatozoen und Sertoli-Zellen.

Karzinogenese, Mutagenese

Ratten und Mäuse, die mit Amlodipin in der Nahrung für zwei Jahre behandelt wurden, in Konzentrationen, die so berechnet waren, um eine tägliche Dosierung von 0,5, 1,25 und 2,5 mg/kg/Tag zu ergeben, zeigten keine Hinweise auf Karzinogenität. Die höchste Dosis (für Mäuse ähnlich der, und für Ratten zweimal* der maximalen empfohlenen klinischen Dosis von 10 mg auf mg/m²-Basis) war nahe der maximal tolerierten Dosis für Mäuse, nicht aber für Ratten.

Mutagenitätsstudien ergaben weder auf der Gen- noch auf der Chromosomen-Ebene arzneimittelbedingte Wirkungen.

* Basierend auf einem Patientengewicht von 50 kg.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

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

PVC/PVdC/Al-Blisterpackung
Packungen mit 30, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

Amlodipin dura[®] B



7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan dura GmbH
Wittichstraße 6
64295 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: info@mylan-dura.de
www.mylan-dura.de

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

8. ZULASSUNGSNUMMERN

75452.00.00
75453.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

03.09.2010

10. STAND DER INFORMATION

März 2012

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig