



Datum: 9. Dezember 2009
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-091209-16135-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Amlodipin – hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller **Amlodipin** - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Amlodipin, Dihydropyridine oder einen der sonstigen Bestandteile
- schwere Hypotonie
- Schock (einschließlich kardiogener Schock)
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. hochgradige Aortenstenose)
- hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach einem akuten Myokardinfarkt (während der ersten 28 Tage)
- instabile Angina pectoris
- schwere Leberfunktionsstörungen

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Amlodipin sollte mit Vorsicht bei Patienten mit Herzinsuffizienz angewendet werden. Es gibt keine Daten, die die Anwendung von Amlodipin allein während oder innerhalb des ersten Monats nach einem Myokardinfarkt belegen.

Sicherheit und Wirksamkeit von Amlodipin in einer hypertensiven Krise ist nicht nachgewiesen.

Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei der Behandlung von Patienten mit Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten.



In einer Langzeitstudie an Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) war die Inzidenz für Lungenödeme in der Amlodipin-Gruppe höher als in der Placebo-Gruppe. Es konnte jedoch kein Zusammenhang mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz nachgewiesen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Die terminale Halbwertszeit von Amlodipin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion verlängert; Dosierungsempfehlungen wurden bisher nicht festgelegt. Daher sollte Amlodipin bei diesen Patienten vorsichtig angewendet werden. [Produkt] ist bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen kontraindiziert.

Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Amlodipin kann bei diesen Patienten in normalen Dosierungen verabreicht werden. Veränderungen der Amlodipinplasmaspiegel korrelieren nicht mit dem Grad der Nierenfunktions-einschränkung. Amlodipin ist nicht dialysierbar. Amlodipin sollte bei dialysepflichtigen Patienten nur mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

Anwendung bei älteren Patienten

Bei älteren Patienten sollte eine Dosiserhöhung mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 5.2).

Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Die Anwendung von Amlodipin bei Kindern und Jugendlichen wird nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlodipin

CYP3A4-Inhibitoren: Bei gleichzeitiger Anwendung mit dem CYP3A4-Inhibitor Erythromycin bei jungen Patienten bzw. mit Diltiazem bei älteren Patienten erhöhten sich die Plasmaspiegel von Amlodipin um 22 % bzw. 50 %. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist allerdings nicht geklärt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass starke CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Plasmaspiegel von Amlodipin in stärkerem Ausmaß erhöhen als Diltiazem. Amlodipin sollte daher gemeinsam mit CYP3A4-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden. Es wurden allerdings bisher keine unerwünschten Wirkungen beschrieben, die auf eine solche Wechselwirkung zurückgeführt werden konnten.

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-Inhibitoren mit Vorsicht angewendet werden.

In klinischen Wechselwirkungsstudien zeigten Grapefruchtsaft, Cimetidin, Aluminium/Magnesium (Antazida) und Sildenafil keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Amlodipin.

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin kann bei Kombination mit anderen Antihypertensiva, Nitraten, tri- und tetrazyklischen Antidepressiva und Neuroleptika verstärkt werden.

Einfluss von Amlodipin auf andere Arzneimittel

Amlodipin kann die Wirkung anderer Antihypertensiva (wie Betablocker, ACE-Hemmer, Alpha-1-Blocker und Diuretika) verstärken. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z. B. nach Myokardinfarkt) kann die Kombination eines Calciumkanalblockers mit einem Betablocker zu Herzinsuffizienz, Hypotonie und zu einem (erneuten) Myokardinfarkt führen.

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

Amlodipin hat keinen Einfluss auf Laborparameter.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft ist nicht nachgewiesen.

In Reproduktionsstudien an Ratten ergab sich kein Hinweis auf ein teratogenes Potential von Amlodipin. Bei Dosen, die etwa dem 50-fachen der maximalen humantherapeutischen Tagesdosis entsprechen, war die Geburtsdauer verlängert bzw. der Geburtsvorgang erschwert.

Eine Behandlung während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen, es sei denn, der therapeutische Nutzen überwiegt eindeutig gegenüber den potentiellen Risiken der Behandlung.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übertritt. Bei der Entscheidung 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.

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

Amlodipin kann 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.

Dies gilt besonders zu Beginn der Behandlung, bei Dosisanpassung, Präparatwechsel oder durch gleichzeitigen Alkoholenuss.

4.8 Nebenwirkungen

Zur Klassifizierung der Häufigkeit von Nebenwirkungen werden die folgenden Kategorien benutzt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$) und sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)



Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	sehr selten	Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	sehr selten	allergische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	sehr selten	Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	gelegentlich	Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angstgefühl), Depression
	selten	Verwirrtheit
Erkrankungen des Nervensystems	häufig	Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (vor allem bei Behandlungsbeginn)
	gelegentlich	Tremor, Geschmacksveränderungen, Synkope, Hypästhesie, Parästhesie
	sehr selten	Hypertonie, periphere Neuropathie
Augenerkrankungen	gelegentlich	Sehstörungen, Visusverschlechterung, Konjunktivitis, Diplopie
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus
Herzerkrankungen	häufig	Palpitationen
	selten	Angina pectoris (insbesondere zu Beginn der Behandlung oder bei Dosiserhöhung; bei Patienten mit bestehender Angina pectoris kann es zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen.)
	sehr selten	Myokardinfarkt, Arrhythmien (einschließlich Sinus-Tachykardie, Sinus-Bradykardie, ventrikuläre Tachykardie, Vorhofflimmern)
	häufig	Flush





Gefäßerkrankungen	gelegentlich	Hypotonie
	sehr selten	Vaskulitis
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	gelegentlich	Dyspnoe, Rhinitis
	sehr selten	Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Abdominalschmerz, Übelkeit
	gelegentlich	Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Stuhlgewohnheiten (einschließlich Diarrhoe und Obstipation), Mundtrockenheit, Flatulenz, Anorexie
	sehr selten	Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen	sehr selten	Hepatitis, Ikterus und Erhöhung der hepatischen Enzyme (meist im Zusammenhang mit Cholestase)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	Alopezie, Purpura, Hautverfärbungen, vermehrtes Schwitzen, Pruritus, Rash, Exanthem
	selten	Dermatitis
	sehr selten	Angioödeme, Erythema multiforme, Urtikaria, Stevens-Johnson-Syndrom, Qincke-Ödem, Photosensitivität
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Schwellung der Knöchel
	gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	gelegentlich	Miktionsstörungen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	gelegentlich	Impotenz, Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Ödeme, Müdigkeit
	gelegentlich	Brustschmerzen, Asthenie, Schmerzen, allgemeines Unwohlsein
Untersuchungen	gelegentlich	Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme





4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit Fällen von beabsichtigter Überdosierung beim Menschen sind limitiert.

Symptome

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine schwerwiegende Überdosierung zu einer ausgeprägten peripheren Vasodilatation und Reflextachykardie führen kann. Ausgeprägte und prolongierte systemische Hypotonie, im Extremfall bis zum Schock, der auch tödlich sein kann, wurde berichtet.

Therapie

Eine durch Amlodipinüberdosierung verursachte klinisch relevante Hypotonie erfordert aktive herz- und kreislaufstützende Maßnahmen sowie eine engmaschige Überwachung der kardialen und respiratorischen Funktionen, Hochlagerung der Arme und Beine und die Überwachung des zirkulierenden Flüssigkeitsvolumens und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor nützlich sein, sofern keine Kontraindikation für die Anwendung besteht. Intravenös verabreichtes Calciumglukonat kann zur Aufhebung der Effekte der Calcium-Kanal-Blockade von Nutzen sein.

In einigen Fällen kann eine Magenspülung sinnvoll sein. Bei gesunden Probanden konnte gezeigt werden, dass die Gabe von Aktivkohle innerhalb von 2 Stunden nach Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorptionsrate von Amlodipin reduzierte.

Da Amlodipin sehr stark an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse voraussichtlich nicht von Nutzen.

Oben angeführte Textabschnitte (Core Safety Profile) stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

