

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Amlodipin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Nach Prüfung der Daten in der Literatur kam der PRAC überein, dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von Amlodipin und dem Auftreten einer toxischen epidermalen Nekrolyse nicht ausgeschlossen werden könne. Der PRAC fordert somit eine Aktualisierung der Produktinformationen mit Aufnahme dieser Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit. Außerdem wurde Abschnitt 4.5 angepasst, um Angaben zur gleichzeitigen Anwendung von CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin zu machen und weitere Anweisungen für Patienten hinzuzufügen. Des Weiteren wird Abschnitt 4.6 mit einem Hinweis auf den Nachweis von Amlodipin in der Muttermilch stillender Frauen aktualisiert. Die Packungsbeilage wurde entsprechend geändert.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Amlodipin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Amlodipin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Amlodipin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh, dass die betreffenden Mitgliedsstaaten und Antragsteller/Inhaber der Zulassung die Position der CMDh entsprechend berücksichtigen.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

CYP3A4-Inhibitoren

(...)

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 CYP-3A4-Induktoren mit Vorsicht angewendet werden.~~

Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlodipin kommen. Somit sollte der Blutdruck überwacht und eine Dosisregulierung in Betracht gezogen werden, sowohl während als auch nach der gleichzeitigen Gabe insbesondere von starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Johanniskraut [Hypericum perforatum]).

- Abschnitt 4.6

Amlodipin geht beim Menschen in die Muttermilch über. Der Anteil der mütterlichen Dosis, der auf den Säugling übergeht, wird in einem Interquartilbereich von 3 bis 7 % geschätzt, mit einem Maximum von 15 %. Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin Auswirkungen auf Säuglinge hat. ~~Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht. 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.~~

- Abschnitt 4.8

Die folgende(n) unerwünschte(n) Wirkung(en) ist/sind mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ unter der Systemorganklasse „Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes“ aufzunehmen:

Toxische epidermale Nekrolyse

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Produktname> beachten?

Anwendung von <Produktname> zusammen mit anderen Arzneimitteln

(...)

<Produktname> kann Einfluss auf andere Arzneimittel haben oder durch andere Arzneimittel beeinflusst werden, wie z. B.:

- **Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin (Antibiotika)**

Schwangerschaft und Stillzeit

(...)

Stillzeit

~~Es ist nicht bekannt, ob~~ **Amlodipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über** übergeht. Wenn Sie stillen oder in Kürze mit dem Stillen beginnen möchten, benachrichtigen Sie bitten Ihren Arzt, bevor Sie Produkt [Produktname] anwenden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf, wenn es nach der Anwendung dieses Arzneimittels zu einer der folgenden Nebenwirkungen kommt.

- Schwere Hautreaktionen einschließlich intensiver Hautausschlag, Nesselausschlag, Rötung der Haut am gesamten Körper, starker Juckreiz, Blasenbildung, Abschälen der Haut und Hautschwellungen, Entzündung der Schleimhäute (Stevens-Johnson-Syndrom, **toxische epidermale Nekrolyse**) oder andere allergische Reaktionen

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Oktober
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	25. 11. 2017
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	24. 01. 2017