

### **ANHANG III**

#### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS, ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norvasc und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Tabletten  
Norvasc und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Tabletten  
Norvasc und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg Hartkapseln  
Norvasc und zugehörige Namen (siehe Annex I) 10 mg Hartkapseln

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.  
Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.  
Jede Hartkapsel enthält 5 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.  
Jede Hartkapsel enthält 10 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

Sonstige Bestandteile:

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

5-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung AML 5 und einer Bruchrille auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite.

10-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung AML 10 auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite.

5-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung AML 5 und einer Bruchrille auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

10-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung AML-10 auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Hartkapsel

5-mg-Hartkapseln: Gelb/weiße Kapseln mit dem Aufdruck AML 5 in schwarzer Farbe auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite.

10-mg-Hartkapseln: Graue Kapseln mit dem Aufdruck AML 10 in schwarzer Farbe auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hypertonie

Chronisch stabile Angina pectoris

Vasospastische (Prinzmetal-) Angina

## **4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

### Dosierung

#### Erwachsene

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

Bei Patienten mit Hypertonie wurde Norvasc zusammen mit einem Thiaziddiuretikum, Alphablocker, Betablocker oder einem ACE-Hemmer angewendet. Bei Angina kann Norvasc als Monotherapie gegeben werden oder aber auch in Kombination mit anderen Arzneimitteln gegen Angina bei den Patienten, deren Angina auf Nitrate und/oder eine angemessene Betablocker-Dosis nicht angesprochen hatte.

Bei Begleittherapie mit Thiazid-Diuretika, Betablocker oder ACE-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Norvasc nötig.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Ältere Patienten*

Ähnliche Norvasc-Dosen werden von älteren und jüngeren Patienten gleich gut vertragen. Bei älteren Patienten wird daher die übliche Dosierung empfohlen, eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

##### *Leberfunktionsstörungen*

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

##### *Nierenfunktionsstörungen*

Zwischen dem Grad der Niereninsuffizienz und den Veränderungen der Amlodipin-Plasmaspiegel besteht keine Korrelation, sodass die üblichen Dosierungen empfohlen werden. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

##### *Pädiatrische Patienten*

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

Die empfohlene antihypertensive orale Dosis bei pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 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).

Eine Dosierung von 2,5 mg Amlodipin ist mit diesem Produkt nicht möglich.

##### *Kinder unter 6 Jahren*

Es liegen keine Daten vor.

### Art der Anwendung

Tablette zum Einnehmen

Hartkapsel zum Einnehmen

## **4.3 Gegenanzeigen**

Norvasc darf nicht angewendet werden bei Patienten mit

- Überempfindlichkeit gegenüber Dihydropyridinen, Amlodipin oder einem der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels,
- schwerer Hypotonie,
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock),
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige 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 konnten noch nicht bestätigt werden.

##### Patienten mit Herzinsuffizienz

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

##### Anwendung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert und die AUC-Werte sind höher; Dosisempfehlungen bestehen nicht. Amlodipin sollte daher bei diesen Patienten am unteren Ende des Dosierungsbereichs begonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kann eine langsame Dosistitration sowie engmaschige Überwachung notwendig 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 Nierenfunktionsstörungen

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

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

##### Wirkungen von anderen Arzneimitteln 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 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 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 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 Kalziumblockern wie Amlodipin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich 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 anderer blutdrucksenkender Arzneimittel.

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

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

#### Schwangerschaft

Die Sicherheit von Amlodipin während der Schwangerschaft konnte bisher noch nicht bestätigt 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 ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

#### Stillende Frauen

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übertritt. 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 Kalziumblockern 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**

Amlodipin kann geringe oder mäßig ausgeprägte Einflüsse 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 hier angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

### **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 Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden während der Behandlung mit Amlodipin mit diesen Häufigkeiten beobachtet und berichtet: 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 ( $< 1/10.000$ ).

In jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere aufgeführt.

| <b>Systemorganklasse</b>                                          | <b>Häufigkeit</b> | <b>Nebenwirkung</b>                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>               | Sehr selten       | Leukozytopenie, Thrombozytopenie                                                                                         |
| <b>Erkrankungen des Immunsystems</b>                              | Sehr selten       | Allergische Reaktionen                                                                                                   |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                      | Sehr selten       | Hyperglykämie                                                                                                            |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>                                | Gelegentlich      | Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst), Depression                                                |
|                                                                   | Selten            | Verwirrung                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                             | Häufig            | Schläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen (insbesondere zu Beginn der Behandlung)                                          |
|                                                                   | Gelegentlich      | Tremor, Geschmacksstörungen, Synkope, Hypästhesien, Parästhesien                                                         |
|                                                                   | Sehr selten       | Erhöhter Muskeltonus, periphere Neuropathie                                                                              |
| <b>Augenerkrankungen</b>                                          | Gelegentlich      | Sehstörungen (einschließlich Diplopie)                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>                   | Gelegentlich      | Tinnitus                                                                                                                 |
| <b>Herzerkrankungen</b>                                           | Häufig            | Palpitationen                                                                                                            |
|                                                                   | Sehr selten       | Myokardinfarkt, Arrhythmie (einschließlich Bradykardie, ventrikuläre Tachykardien und Vorhofflimmern)                    |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                          | Häufig            | Hautrötung mit Wärmegefühl                                                                                               |
|                                                                   | Gelegentlich      | Hypotone Kreislaufreaktionen                                                                                             |
|                                                                   | Sehr selten       | Vaskulitis                                                                                                               |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b> | Gelegentlich      | Dyspnoe, Rhinitis                                                                                                        |
|                                                                   | Sehr selten       | Husten                                                                                                                   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                    | Häufig            | Bauchschmerzen, Übelkeit                                                                                                 |
|                                                                   | Gelegentlich      | Erbrechen, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung), Mundtrockenheit |
|                                                                   | Sehr selten       | Pankreatitis, Gastritis, Gingivahyperplasie                                                                              |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>                              | Sehr selten       | Hepatitis, Ikterus, Anstieg hepatischer Enzyme*                                                                          |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>         | Gelegentlich      | Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Pruritus,                                                       |

|                                                                     |              |                                                                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------|--------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                     |              | Ausschlag, Exanthem                                                                                                                        |
|                                                                     | Sehr selten  | Angioödem, Erythema exsudativum multiforme, Urtikaria, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem, Lichtempfindlichkeit |
| <b>Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen</b>               | Häufig       | Knöchelschwellungen                                                                                                                        |
|                                                                     | Gelegentlich | Arthralgien, Myalgien, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen                                                                                      |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                         | Gelegentlich | Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz                                                                            |
| <b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>        | Gelegentlich | Impotenz, Gynäkomastie                                                                                                                     |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b> | Häufig       | Ödeme, Müdigkeit                                                                                                                           |
|                                                                     | Gelegentlich | Thoraxschmerzen, Schwächegefühl, Schmerzen, Unwohlsein                                                                                     |
| <b>Untersuchungen</b>                                               | Gelegentlich | Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme                                                                                                           |

\* meistens im Zusammenhang mit Cholestase

In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

#### 4.9 Überdosierung

Die Erfahrungen mit beabsichtigten Überdosierungen bei Menschen sind begrenzt.

##### *Symptome*

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung zu ausgeprägter peripherer Vasodilatation und möglicherweise zu reflektorischer Tachykardie führen kann. Ausgeprägte und möglicherweise anhaltende systemische Hypotonie bis hin zu und einschließlich einer tödlichen Schockreaktion 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 und der Urinausscheidung.

Zur Wiederherstellung des Gefäßtonus und des Blutdrucks kann ein Vasokonstriktor verabreicht werden, sofern dieser nicht kontraindiziert ist. Intravenös verabreichtes Kalziumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Kalziumkanalblockade von Nutzen sein.

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

Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden wird, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

## 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Amlodipin ist ein Kalziumantagonist vom Dihydropyridin-Typ, der den Einstrom von Kalziumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Kalziumkanäle; Kalziumkanalblocker). 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 folgende zwei Wirkungen:

1. Periphere Arteriolen werden erweitert. Damit wird der periphere Widerstand (Nachlast), gegen den das Herz arbeiten muss, gesenkt. Da die Herzfrequenz stabil bleibt, verringert diese Entlastung des Herzens den myokardialen Energieverbrauch und den Sauerstoffbedarf.
2. Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation von koronaren Arterien und Arteriolen, sowohl in normalen als auch in ischämischen Bereichen. Durch diese Dilatation wird die myokardiale Sauerstoffversorgung bei Patienten mit Spasmen der Koronararterien (Prinzmetal- oder vasospastische Angina) verstärkt.

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

Unter Amlodipin kam es zu keinen 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

In einer unabhängigen, randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Multizenterstudie mit 1997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurences of Thrombosis – CAMELOT) wurde die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über zwei Jahre wurden von diesen Patienten 663 mit 5 bis 10 mg Amlodipin behandelt, 673 Patienten wurden mit 10 bis 20 mg Enalapril behandelt und 655 Patienten erhielten Plazebo 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.

**Tabelle 1: Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT**

| Ergebnisse                              | Kardiovaskuläre Ereignisse<br>Anzahl (%) |            |            | Amlodipin vs. Plazebo   |        |
|-----------------------------------------|------------------------------------------|------------|------------|-------------------------|--------|
|                                         | Amlodipin                                | Plazebo    | Enalapril  | Hazard Ratio<br>95%-KI  | p-Wert |
| <u>Primärer Endpunkt</u>                |                                          |            |            |                         |        |
| Unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse | 110 (16,6)                               | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69<br>(0,54 bis 0,88) | 0,003  |
| <u>Einzelne Ereignisse</u>              |                                          |            |            |                         |        |

| Ergebnisse                                     | Kardiovaskuläre Ereignisse<br>Anzahl (%) |            |           | Amlodipin vs. Plazebo   |        |
|------------------------------------------------|------------------------------------------|------------|-----------|-------------------------|--------|
|                                                | Amlopudin                                | Plazebo    | Enalapril | Hazard Ratio<br>95-%-KI | p-Wert |
| Revaskularisation der Koronararterien          | 78 (11,8)                                | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73<br>(0,54 bis 0,98) | 0,03   |
| Krankenhauseinweisungen wegen Angina pectoris  | 51 (7,7)                                 | 84 (12,8)  | 86 (12,8) | 0,58<br>(0,41 bis 0,82) | 0,002  |
| Nicht tödlicher Myokardinfarkt                 | 14 (2,1)                                 | 19 (2,9)   | 11 (1,6)  | 0,73<br>(0,37 bis 1,46) | 0,37   |
| Apoplex oder transiente ischämische Attacke    | 6 (0,9)                                  | 12 (1,8)   | 8 (1,2)   | 0,50<br>(0,19 bis 1,32) | 0,15   |
| Kardiovaskulärer Tod                           | 5 (0,8)                                  | 2 (0,3)    | 5 (0,7)   | 2,46<br>(0,48 bis 12,7) | 0,27   |
| Krankenhauseinweisungen wegen Herzinsuffizienz | 3 (0,5)                                  | 5 (0,8)    | 4 (0,6)   | 0,59<br>(0,14 bis 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<br>(0,50 bis 13,4)  | 0,24   |

#### Anwendung bei Patienten mit Herzinsuffizienz

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

Eine plazebokontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien III-IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Norvasc zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

In einer anschließenden, langfristigen und plazebokontrollierten Studie (PRAISE-2) mit Norvasc bei Patienten mit Herzinsuffizienz der NYHA Stadien III und IV ohne klinische Symptome oder objektive Befunde einer zugrundeliegenden ischämischen Erkrankung, die gleichzeitig mit ACE-Hemmern, Digitalis und Diuretika in stabiler Dosis behandelt wurden, ergab sich für Norvasc kein Einfluss auf die gesamte kardiovaskuläre Mortalität. In der gleichen Patientenpopulation wurde Norvasc mit vermehrt berichteten Lungenödemen in Verbindung gebracht.

#### 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 (Kalziumkanalblocker) oder 10 bis 40 mg Lisinopril (ACE-Hemmer) täglich 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-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 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 keine signifikanten Unterschiede (RR 0,96; 95%-KI 0,89 bis 1,02;  $p=0,20$ ). Bei.

#### Anwendung bei Kindern (6 Jahre und älter)

In einer Studie, die 268 Kinder im Alter von 6 bis 17 Jahren mit überwiegend sekundärer Hypertonie einschloss, 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 Langzeiteffekte von Amlodipin auf das Wachstum, die Pubertät und die generelle Entwicklung wurden 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, Plasmaeiweißbindung

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen nach 6 bis 12 Stunden 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.

#### Metabolisierung/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.

#### Anwendung bei eingeschränkter Leberfunktion

Zur Anwendung von Amlodipin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen sehr begrenzte klinische Daten vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion zeigen eine verringerte Clearance von Amlodipin, was zu einer verlängerten Halbwertszeit und einer um ca. 40 bis 60 % erhöhten AUC führt.

#### Anwendung bei älteren 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.

#### Anwendung bei Kindern

Es wurde eine Studie zur Populationskinetik mit 74 hypertensiven Kindern 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 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.

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

#### 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<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 reifer Spermatozoen 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<sup>2</sup>) 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

#### 5-mg- und 10-mg-Tabletten

Mikrokristalline Cellulose  
Calciumhydrogenphosphat  
Poly(0-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### 5-mg- und 10-mg-Hartkapseln

Inhalt der Hartkapsel:  
Mikrokristalline Cellulose  
Maisstärke  
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

#### Hülle der Hartkapsel

5 mg:  
Gelatine  
Chinolingelb  
Eisenoxidschwarz  
Titandioxid

10 mg:  
Gelatine  
Eisenoxidschwarz

Eisenoxidgelb  
Titandioxid

Drucktinte:  
Schellack  
Eisenoxidschwarz

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

### 5-mg- und 10-mg-Tabletten

4 Jahre

### 5-mg- und 10-mg-Hartkapseln

5 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

### 5-mg- und 10-mg-Tabletten

Nicht über 25 °C lagern.

### 5-mg- und 10-mg-Hartkapseln

Nicht über 30 °C lagern.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

### 5-mg-Tabletten

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 Tabletten  
PVC-PVDC/Aluminium-Blister als Kalenderpackungen mit 28 und 98 Tabletten  
PVC-PVDC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 50 x 1 und 500 x 1 Tablette

### 10-mg-Tabletten

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 Tabletten  
PVC-PVDC/Aluminium-Blister als Kalenderpackungen mit 28 und 98 Tabletten  
PVC-PVDC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 50 x 1 und 500 x 1 Tablette

### 5-mg-Hartkapseln

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 90, 98 und 100 Kapseln  
PVC-PVDC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 28 x 1, 56 x 1 und 100 x 1 Kapsel

### 10-mg-Hartkapseln

PVC-PVDC/Aluminium-Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 90, 98 und 100 Kapseln  
PVC-PVDC/Aluminium-Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 x 1, 56 x 1 und 100 x 1 Kapsel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

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

<{TT/MM/JJJJ}> <{TT Monat JJJJ}>

[ist national auszufüllen]

## **10. STAND DER INFORMATION**

<{MM/JJJJ}>

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

[ist national auszufüllen]

## **ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### FALTSCHACHTEL

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norvasc und zugehörige Namen 5 mg Tabletten  
Norvasc und zugehörige Namen 10 mg Tabletten  
Norvasc und zugehörige Namen 5 mg Hartkapseln  
Norvasc und zugehörige Namen 10 mg Hartkapseln

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Amlodipin

#### 2. WIRKSTOFF(E)

Jede Tablette enthält 5 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.  
Jede Tablette enthält 10 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.  
Jede Hartkapsel enthält 5 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.  
Jede Hartkapsel enthält 10 mg Amlodipin als Amlodipinbesilat.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

##### 5-mg-Tablette

4 Tabletten  
10 Tabletten  
14 Tabletten  
20 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
50 Tabletten  
50 x 1 Tablette  
60 Tabletten  
98 Tabletten  
100 Tabletten  
300 Tabletten  
500 Tabletten  
500 x 1 Tablette

##### 10-mg-Tablette

4 Tabletten  
10 Tabletten  
14 Tabletten  
20 Tabletten  
28 Tabletten  
30 Tabletten  
50 Tabletten  
50 x 1 Tablette

60 Tabletten  
90 Tabletten  
98 Tabletten  
100 Tabletten  
300 Tabletten  
500 Tabletten  
500 x 1 Tablette

5-mg-Hartkapsel  
14 Kapseln  
28 Kapseln  
28 x 1 Kapsel  
30 Kapseln  
56 Kapseln  
56 x 1 Kapsel  
90 Kapseln  
98 Kapseln  
100 Kapseln  
100 x 1 Kapsel

10-mg-Hartkapsel  
14 Kapseln  
28 Kapseln  
30 Kapseln  
30 x 1 Kapsel  
56 Kapseln  
56 x 1 Kapsel  
90 Kapseln  
98 Kapseln  
100 Kapseln  
100 x 1 Kapsel

#### **5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Zum Einnehmen

#### **6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### **7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

#### **8. VERFALLDATUM**

Verwendbar bis

oder

EXP

**9. BESONDERE LAGERUNGSHINWEISE**

Tabletten: Nicht über 25 °C aufbewahren.

Hartkapseln: Nicht über 30 °C aufbewahren.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN****11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

{Name und Anschrift}

<{Tel.-Nr.:}>

<{Fax-Nr.:}>

<{e-mail:}>

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

[ist national auszufüllen]

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

oder

Lot

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

[ist national auszufüllen]

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. INFORMATION IN BRAILLE-SCHRIFT**

[ist national auszufüllen]

## MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN

### BLISTERPACKUNG

- Standard- und Einzeldosispackungen (Tabletten und Kapseln)
- Kalenderpackungen (nur Tabletten)

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Norvasc und zugehörige Namen 5 mg Tabletten  
Norvasc und zugehörige Namen 10 mg Tabletten  
Norvasc und zugehörige Namen 5 mg Hartkapseln  
Norvasc und zugehörige Namen 10 mg Hartkapseln

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Amlodipin  
Tablette  
Hartkapsel

## 2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

{Name}

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

## 3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

oder

EXP

## 4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

oder

Lot

## 5. WEITERE ANGABEN

{Bei Standard-Blisterstreifen mit 7 Tabletten können für jede Tablette die abgekürzten Wochentage auf die Folie aufgedruckt werden, z. B. Mo, Di, Mi, Do, Fr, Sa, So}

## **PACKUNGSBEILAGE**

## GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Norvasc und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg und 10 mg Tabletten  
Norvasc und zugehörige Namen (siehe Annex I) 5 mg und 10 mg Hartkapseln  
[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

Amlodipin

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Diese Packungsbeilage beinhaltet:**

1. Was ist Norvasc und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Einnahme von Norvasc beachten?
3. Wie ist Norvasc einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Norvasc aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

### **1. WAS IST NORVASC UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?**

Norvasc enthält den Wirkstoff Amlodipin, der zur Arzneimittelgruppe der so genannten Kalziumantagonisten gehört.

Norvasc wird zur Behandlung von hohem Blutdruck (Hypertonie) angewendet oder zur Behandlung einer bestimmten Form von Schmerzen im Brustbereich, was als Angina pectoris oder, in einer seltenen Form, als vasospastische (Prinzmetal-) Angina bezeichnet wird.

Bei Patienten mit hohem Blutdruck bewirkt Ihr Arzneimittel eine Erweiterung der Blutgefäße, sodass das Blut leichter durch sie durchfließen kann. Bei Patienten mit Angina pectoris wirkt Norvasc indem es die Blutversorgung des Herzmuskels verbessert, der dadurch besser mit Sauerstoff versorgt wird, wodurch wiederum die Schmerzen im Brustbereich verhindert werden. Akute Angina-pectoris-Schmerzen im Brustbereich werden durch Ihr Arzneimittel nicht sofort gelindert.

### **2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER EINNAHME VON NORVASC BEACHTEN?**

**Norvasc darf nicht eingenommen werden,**

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen Amlodipin, einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile Ihres Arzneimittels oder einen anderen Kalziumantagonisten sind. Dies kann sich durch Juckreiz, Hautrötung oder Atemprobleme äußern.
- wenn Sie an stark erniedrigtem Blutdruck (Hypotonie) leiden
- wenn Sie an schwerer Verengung des Ausflusstraktes der linken Herzkammer leiden (Aortenstenose) oder an einem kardiogenen Schock (dann kann Ihr Herz den Körper nicht mehr mit genügend Blut versorgen)
- wenn Sie nach einem Herzinfarkt an Herzinsuffizienz leiden

**Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Norvasc ist erforderlich**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Voraussetzungen auf Sie zutrifft oder einmal zutraf:

- wenn Sie kürzlich einen Herzinfarkt hatten
- wenn Sie an Herzinsuffizienz leiden
- wenn Sie an einem starken Blutdruckanstieg leiden (hypertensive Krise)
- wenn Sie an einer Erkrankung der Leber leiden
- wenn Sie älter sind und Ihre Dosis erhöht werden muss

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Bei Kindern unter 6 Jahren wurde Norvasc nicht untersucht. Daher sollte Norvasc nur bei Kindern und Jugendlichen mit Bluthochdruck im Alter von 6 bis 17 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 3).

Wegen weiteren Informationen sprechen Sie bitte mit Ihrem Arzt.

### **Bei Einnahme von Norvasc mit anderen Arzneimitteln**

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie weitere Arzneimittel einnehmen/anwenden bzw. vor Kurzem eingenommen/angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Norvasc kann andere Arzneimittel beeinflussen oder von anderen Arzneimitteln beeinflusst werden, wie z. B.:

- Ketoconazol, Itraconazol (gegen Pilzerkrankungen)
- Ritonavir, Indinavir, Nelfinavir (sogenannte Proteasehemmer gegen HIV-Infektionen)
- Rifampicin, Erythromycin, Clarithromycin (Antibiotika)
- Hypericum perforatum (Johanniskraut)
- Verapamil, Diltiazem (Herzmittel)
- Dantrolen (eine Infusion bei schwerer Störung der Körpertemperatur)

Norvasc kann Ihren Blutdruck noch weiter senken, wenn Sie bereits andere blutdrucksenkende Arzneimittel anwenden

### **Bei Einnahme von Norvasc zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Personen, die Norvasc einnehmen, sollten keine Grapefruit essen und keinen Grapefruitsaft trinken, weil hierdurch der Blutspiegel des Wirkstoffs Amlodipin erhöht werden kann, was möglicherweise zu einem unkontrollierten Anstieg der blutdrucksenkenden Wirkung von Norvasc führt.

### **Schwangerschaft**

Die Sicherheit von Amlodipin während einer Schwangerschaft konnte nicht nachgewiesen werden. Wenn Sie glauben, schwanger zu sein, oder eine Schwangerschaft planen, müssen Sie dies Ihrem Arzt vor der Einnahme von Norvasc sagen.

### **Stillzeit**

Es nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch übergeht. Wenn Sie stillen oder mit dem Stillen beginnen möchten, müssen Sie dies Ihrem Arzt vor der Einnahme von Norvasc sagen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen**

Die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen kann durch Norvasc beeinträchtigt werden. Falls die Tabletten **Kapseln** bei Ihnen ein Krankheitsgefühl, Schwindel oder Müdigkeit hervorrufen oder Kopfschmerzen auftreten, fahren Sie kein Auto oder bedienen Sie keine Maschinen und suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf.

### **Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Norvasc**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette **Kapsel**, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

### 3. WIE IST NORVASC EINZUNEHMEN?

Nehmen Sie Ihr Arzneimittel immer genau nach der Anweisung des Arztes ein. Bitte fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht ganz sicher sind.

Die übliche Anfangsdosis beträgt 5 mg Norvasc einmal täglich. Die Dosis kann auf 10 mg Norvasc einmal täglich erhöht werden.

Ihr Arzneimittel kann unabhängig von Mahlzeiten oder Getränken eingenommen werden. Sie sollten Ihr Arzneimittel jeden Tag zur gleichen Zeit mit einem Glas Wasser einnehmen. Norvasc darf nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden.

#### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene übliche Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Die empfohlene Maximaldosis ist 5 mg täglich. 2,5 mg Amlodipin ist derzeit nicht erhältlich, und die 2,5 mg Dosierung kann mit den Norvasc 5 mg Tabletten nicht erhalten werden, da diese nicht so hergestellt wurden, dass sie in zwei gleiche Hälften geteilt werden können.

Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene übliche Anfangsdosis 2,5 mg täglich. Die empfohlene Maximaldosis ist 5 mg täglich. Norvasc-Kapseln mit 2,5 mg sind derzeit nicht erhältlich.

Es ist wichtig, dass Sie die Tabletten **Kapseln** regelmäßig einnehmen. Warten Sie nicht, bis die Tabletten **Kapseln** aufgebraucht sind, bevor Sie Ihren Arzt aufsuchen.

#### **Wenn Sie eine größere Menge Norvasc eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie zu viele Tabletten eingenommen haben, kann Ihr Blutdruck abfallen oder auch gefährlich niedrig werden. Sie können sich schwindelig, benommen und schwach fühlen oder ohnmächtig werden. Wenn der Blutdruckabfall stark genug ist, kann es zu einem Schock kommen. Ihre Haut kann sich dann kalt und feucht anfühlen und Sie könnten das Bewusstsein verlieren. Begeben Sie sich sofort in medizinische Überwachung, wenn Sie zu viele Norvasc-Tabletten eingenommen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Norvasc vergessen haben**

Dies ist nicht schlimm. Wenn Sie eine Tablette **Kapsel** vergessen haben, lassen Sie diese Einnahme vollständig aus. Nehmen Sie die nächste Dosis dann wieder zur gewohnten Zeit ein. Verdoppeln Sie keinesfalls von sich aus die Dosis, um eine vergessene Einnahme auszugleichen.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Norvasc abbrechen**

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie lange Sie Ihr Arzneimittel einnehmen müssen. Wenn Sie die Anwendung Ihres Arzneimittels beenden, bevor er Sie dazu aufgefordert hat, können Ihre Beschwerden zurückkehren.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Norvasc Nebenwirkungen haben, die jedoch nicht bei allen Patienten auftreten müssen.

Suchen Sie **sofort** Ihren Arzt auf, wenn bei Ihnen nach der Einnahme dieses Arzneimittels die folgenden sehr seltenen, schweren Nebenwirkungen auftreten.

- Plötzliches Keuchen beim Atmen, Schmerzen im Brustbereich, Kurzatmigkeit oder Atembeschwerden
- Anschwellen der Augenlider, des Gesichts oder der Lippen
- Anschwellen der Zunge oder der Kehle, was zu starken Atembeschwerden führt
- Schwere Hautreaktionen einschließlich starker Hautausschlag, Nesselsucht, Hautrötung am ganzen Körper, starkes Jucken, Blasenbildung, Abschälen und Anschwellen der Haut, Entzündung von Schleimhäuten (Stevens-Johnson-Syndrom) oder andere allergische Reaktionen
- Herzinfarkt, ungewöhnlicher Herzschlag
- Bauchspeicheldrüsenentzündung, die zu starken Bauch- und Rückenschmerzen mit ausgeprägtem Unwohlsein führen kann

Die nachfolgenden **häufigen Nebenwirkungen** wurden berichtet. Wenn Ihnen eine davon erhebliche Probleme bereitet oder **länger als eine Woche andauert**, sollten Sie **Ihren Arzt aufsuchen**

**Häufig:** betreffen 1 bis 10 Behandelte von 100

- Kopfschmerzen, Schwindel, Schläfrigkeit (insbesondere zu Beginn der Behandlung)
- Herzklopfen (Palpitationen), Hautrötung mit Wärmegefühl
- Bauchschmerzen, Übelkeit
- Knöchelschwellungen (Ödeme), Müdigkeit

Weitere Nebenwirkungen, die berichtet wurden, sind nachfolgend aufgeführt. Wenn eine davon Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

**Gelegentlich:** betreffen 1 bis 10 Behandelte von 1.000

- Stimmungsschwankungen, Angst, Depression, Schlaflosigkeit
- Zittern, Geschmacksstörungen, kurze Bewusstlosigkeit, Schwächegefühl
- verminderte Empfindlichkeit für Berührungsreize oder Kribbeln in den Extremitäten, Verlust des Schmerzgefühls
- Sehstörungen, Doppeltsehen, Ohrgeräusche
- niedriger Blutdruck
- Niesen/laufende Nase durch eine Entzündung der Nasenschleimhaut (Rhinitis)
- veränderte Darmentleerungsgewohnheiten, Durchfälle, Verstopfung, Verdauungsstörungen, Mundtrockenheit, Erbrechen
- Haarausfall, vermehrtes Schwitzen, Hautjucken, rote Flecken auf der Haut, Hautverfärbung
- Störungen beim Wasserlassen, vermehrter nächtlicher Harndrang, häufigeres Wasserlassen
- Erektionsstörungen, Vergrößerung der Brustdrüsen beim Mann
- Schwächegefühl, Schmerzen, Unwohlsein
- Gelenk- oder Muskelschmerzen, Muskelkrämpfe, Rückenschmerzen
- Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme

**Selten:** betreffen 1 bis 10 Behandelte von 10.000

- Verwirrung

**Sehr selten:** betreffen weniger als 1 Behandelten von 10.000

- Verminderung der weißen Blutkörperchen, Verminderung der Blutplättchen, was zu ungewöhnlichen blauen Flecken oder leichtem Bluten führen kann (Schädigung der roten Blutzellen)
- erhöhter Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- eine Nervenstörung, die zu Schwächegefühl, verminderter Empfindlichkeit für Berührungsreize oder Kribbeln führen kann
- Husten, Schwellung des Zahnfleischs
- aufgeblähter Bauch (Gastritis)

- gestörte Leberfunktion, Entzündung der Leber (Hepatitis), Gelbfärbung der Haut (Gelbsucht), Anstieg der Leberenzyme, wodurch bestimmte medizinische Tests beeinflusst werden können
- erhöhte Muskelanspannung
- entzündliche Reaktionen der Blutgefäße, häufig mit Hautausschlag
- Lichtempfindlichkeit
- Störungen, die sich aus Steifheit, Zittern und/oder Bewegungsstörungen zusammensetzen

Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

## 5. WIE IST NORVASC AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf der Faltschachtel nach „Verwendbar bis“ oder „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des Monats

### Tabletten

Nicht über 25 °C lagern.

### Kapseln

Nicht über 30 °C lagern.

Das Arzneimittel darf nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr benötigen. Diese Maßnahme hilft die Umwelt zu schützen.

## 6. WEITERE INFORMATIONEN

### **Was Norvasc enthält**

Der Wirkstoff in Norvasc 5 mg Tabletten ist Amlodipin (als Besilat).

Der Wirkstoff in Norvasc 10 mg Tabletten ist Amlodipin (als Besilat).

Die sonstigen Bestandteile sind Calciumhydrogenphosphat, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), mikrokristalline Cellulose und Poly(0-Carboxymethyl)stärke-Natriumsalz.

Der Wirkstoff in Norvasc 5 mg Kapseln ist Amlodipin (als Besilat).

Der Wirkstoff in Norvasc 10 mg Kapseln ist Amlodipin (als Besilat).

Die sonstigen Bestandteile sind mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Die Kapselhülle enthält:

- 5 mg: Gelatine, Chinolingelb, Eisenoxidschwarz, Titandioxid

- 10 mg: Gelatine, Eisenoxidschwarz, Eisenoxidgelb, Titandioxid

Die Druckfarbe der Kapselhülle enthält: Schellack, Eisenoxidschwarz

### **Wie Norvasc aussieht und Inhalt der Packung**

5-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung „AML 5“ und einer Bruchrille auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite.

10-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung „AML 10“ auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite.

5-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung AML 5 und einer Bruchrille auf der einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

10-mg-Tabletten: Weiße bis weißliche, smaragdförmige Tablette mit der Prägung AML-10 auf der

einen und ohne Prägung auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Norvasc-5-mg-Tabletten sind in Blisterpackungen mit 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 Tabletten erhältlich sowie in Einzeldosis-Blisterpackungen mit 50 x 1 und 500 x 1 Tablette.

Norvasc-10-mg-Tabletten sind in Blisterpackungen mit 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, 500 Tabletten erhältlich sowie in Einzeldosis-Blisterpackungen mit 50 x 1 und 500 x 1 Tablette.

5-mg-Hartkapseln: Gelb/weiße Kapseln mit dem Aufdruck AML 5 in schwarzer Farbe auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite.

10-mg-Hartkapseln: Graue Kapseln mit dem Aufdruck AML 10 in schwarzer Farbe auf der einen und dem Pfizer-Logo auf der anderen Seite

Norvasc-5-mg-Kapseln sind in Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 90, 98 und 100 Kapseln erhältlich sowie in Einzeldosis-Blisterpackungen mit 28 x 1, 56 x 1 und 100 x 1 Kapsel.

Norvasc-10-mg-Kapseln sind in Blisterpackungen mit 14, 28, 30, 56, 90, 98 und 100 Kapseln erhältlich sowie in Einzeldosis-Blisterpackungen mit 30 x 1, 56 x 1 und 100 x 1 Kapsel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

### **Hersteller**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Heinrick-Mack-Str. 35  
89257 Illertissen  
Deutschland

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, č.p. 305  
Opava-Komárov, 747 70  
Tschechische Republik

Pfizer PGM, Zone Industrielle,  
29 route des Industries,  
37530 Pocé-sur-Cisse,  
Frankreich

**Dieses Arzneimittel ist in den Mitgliedsstaaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) unter den folgenden Bezeichnungen zugelassen:**

### Tabletten:

Österreich, Bulgarien, Dänemark, Estland, Finnland, Deutschland, Ungarn, Italien, Lettland, Litauen, Niederlande, Polen, Portugal, Rumänien, Slowakei, Slowenien, Schweden: Norvasc

Dänemark: Amlodipine Pfizer

Irland, Malta, Vereinigtes Königreich: Istin

Irland: Amlodipine besilate 5 mg tablets, Amlodipine besilate 10 mg tablets

Italien: Monopina

Spanien : Norvas 5 mg comprimidos, Norvas 10 mg comprimidos

Spanien: Amlodipino Pharmacia 5 mg comprimidos, Amlodipino Pharmacia 10 mg comprimidos

Kapseln:

Zypern, Griechenland, Litauen, Rumänien: Norvasc

Belgien, Frankreich, Luxemburg: Amlor

[siehe Annex I - ist national auszufüllen]

**Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im {MM/JJJJ}**

[ist national auszufüllen]

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf der Website {Name des Mitgliedstaates/Agentur} verfügbar.

[ist national auszufüllen]