



London, 27. April 2004
EMA/CPMP/3122/04

**AUSSCHUSS FÜR ARZNEISPEZIALITÄTEN (CPMP)
GUTACHTEN IM NACHGANG ZU EINEM VERFAHREN GEMÄß ARTIKEL 29**

Pidolma

Internationaler Freiname (INN): **Amlodipin**

HINTERGRUNDINFORMATION*

Amlodipin ist zur Anwendung bei Hypertonie und stabiler Angina pectoris angezeigt. Der Antragsteller hat einen Antrag für die gegenseitige Anerkennung von Amlodipinmaleat auf der Grundlage der von Schweden am 21. Februar 2003 gewährten Genehmigung für das Inverkehrbringen eingereicht. Der Antrag wurde von Deutschland als betroffenem Mitgliedstaat eingereicht. Das Dossier wurde als verkürzter Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Unterabsatz iii der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, als so genannter Generikum-Antrag eingereicht. Das Verfahren zur gegenseitigen Anerkennung wurde am 18. Juni 2003 gestartet.

Am 16. September 2003 hat Deutschland ein Verfahren gemäß Artikel 29 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, bei der EMA beantragt. Das von Deutschland beantragte Verfahren bezog sich im Wesentlichen auf die Tatsache, dass die Inkompatibilität zwischen Laktose als Hilfsstoff in der gewählten Formulierung und dem arzneilich wirksamen Bestandteil sowie Verunreinigungen in dem arzneilich wirksamen Bestandteil selbst zu vermeidbaren Verunreinigungen im Endprodukt führen.

Das Verfahren wurde am 25. September 2003 eingeleitet. Als Berichterstatter und Mitberichterstatter wurden ernannt: Dr. J.L. Robert und Dr. F. Lekkerkerker. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen hat am 14. Oktober 2003 schriftliche Erklärungen abgegeben.

In seiner Sitzung im Januar 2004 war der CPMP aufgrund der insgesamt vorgelegten Daten und der wissenschaftlichen Erörterung im Ausschuss der Ansicht, dass, obwohl die Produktentwicklung und das Vorhandensein vermeidbarer Verunreinigungen erhebliche Qualitätsbedenken hervorgerufen haben, aufgrund der von dem Unternehmen vorgelegten toxikologischen Studien offenbar keine Sicherheitsbedenken aufgrund des Verunreinigungsprofils in diesem Produkt bestehen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis dieses Arzneimittels ist immer noch günstig und bleibt auch am Ende des Schiedsverfahrens unverändert. Ein befürwortendes Gutachten wurde am 20. Januar 2004 angenommen. Zum Zeitpunkt der Erstellung des CPMP-Gutachtens blieben kleinere Qualitätsbedenken bestehen, die keinerlei Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels haben. Deshalb empfahl der CPMP, diese Punkte als Bedingungen zu behandeln und nicht als Hindernis für ein positives Gutachten zu betrachten. Da die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels nicht strittig war und infolge des Schiedsverfahrens keine Änderungen vorgeschlagen wurden, bleibt die jüngste vereinbarte Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des Referenzmitgliedstaats unverändert.

Das Verzeichnis der Bezeichnungen des Arzneimittels ist in Anhang I enthalten. Anhang II enthält die wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Anhang III die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels.

Das endgültige Gutachten wurde am 27. April 2004 von der Europäischen Kommission in eine Entscheidung umgewandelt.

* **Hinweise:** Die in diesem Dokument und seinen Anhängen enthaltenen Informationen geben nur den Inhalt des Gutachtens des CPMP vom 20. Januar 2004 wieder. Die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten werden das Produkt regelmäßig überprüfen.

ANHANG I

**LISTE DER NAMEN, DER DARREICHUNGSFORM, DER STÄRKEN DES
ARZNEIMITTELS, DER ART DER ANWENDUNG, DER ANTRAGSTELLER, DER
INHABER DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN IN DEN
MITGLIEDSTAATEN**

<u>Mitgliedsstaat</u>	<u>Zulassungsinhaber</u>	<u>Antragsteller</u>	<u>Phantasie- bezeichnung</u>	<u>Stärke</u>	<u>Darreichungsform</u>	<u>Art der Anwendung</u>
Schweden	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankreich		Pidolma	5 mg	Tablette	zum Einnehmen
Schweden	Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankreich		Pidolma	10 mg	Tablette	zum Einnehmen
Deutschland		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankreich	Pidolma	5 mg	Tablette	zum Einnehmen
Deutschland		Laboratoires Delbert 56, Quai A. Le Gallo 92100 Boulogne Billancourt Frankreich	Pidolma	10 mg	Tablette	zum Einnehmen

ANHANG II

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EMEA

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN

KOMPLETTE ZUSAMMENFASSUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN BEURTEILUNG VON AMLODIPINMALEAT-TABLETTEN (siehe Anhang I)

Der Antragsteller reichte auf der Grundlage der von Schweden erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen einen Antrag auf gegenseitige Anerkennung von Amlodipinmaleat ein. Der Antrag wurde in Deutschland als betroffenem Mitgliedstaat eingereicht. Das Dossier wurde gemäß Artikel 10 Absatz 1 Buchstabe a Ziffer iii der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, in der Form eines verkürzten Antrags als so genannter "Generikum-Antrag" eingereicht.

Am 16. September 2003 hat Deutschland bei der EMEA ein Verfahren gemäß Artikel 29 der Richtlinie 2001/83/EG, einschließlich Änderungen, beantragt. In seiner Mitteilung vertrat das BfArM die Auffassung, dass die Zulassung dieser Arzneimittel ein Risiko für die öffentliche Gesundheit darstellen könnte, weil die Unverträglichkeit zwischen dem Hilfsstoff Lactose in der gewählten Formulierung und dem Wirkstoff sowie Verunreinigungen im Wirkstoff selbst zu unvermeidbaren Verunreinigungen im Endprodukt führen. Die beiden vorhersehbaren Verunreinigungen werden wie folgt bezeichnet:

1. Amlodipin - Maleinsäure-Addukt / Michael-Addukt;
2. Amlodipin - Lactose-Addukt / Maillard-Produkt.

Auf der Grundlage des von Deutschland eingeleiteten Verfahrens lassen sich die zu prüfenden Fragen wie folgt zusammenfassen:

1. Begründung der wesentlichen Ähnlichkeit

Obwohl dieses Produkt ein anderes Salz als das Originalarzneimittel enthält, hat sich präklinisch gezeigt, dass sich das Sicherheitsprofil des Endproduktes im Vergleich zum Originalarzneimittel durch die Verwendung eines anderen Salzes oder durch Verunreinigungen/Abbauprodukte nicht verändert. Deshalb ist davon auszugehen, dass das Produkt dieselbe qualitative und quantitative Wirkstoffzusammensetzung wie das Originalarzneimittel hat, dieselbe Darreichungsform wie das Originalarzneimittel hat und auch bioäquivalent mit dem Originalarzneimittel ist und sich das Produkt in Anbetracht des wissenschaftlichen Kenntnisstandes nicht wesentlich in seiner Wirksamkeit und Sicherheit vom Originalarzneimittel unterscheidet. Deshalb ist die wesentliche Ähnlichkeit nachgewiesen.

2. Eignung des Arzneimittels

Die Qualität eines Arzneimittels spielt bereits während der Arzneimittelentwicklungsstudien eine wichtige Rolle, und eine Aufgabe der Arzneimittelentwicklung besteht darin, diejenigen Parameter zu ermitteln, welche die Qualität (Reinheit) des Produktes beeinflussen können. Eine adäquate Arzneimittelentwicklung und die Durchführung von Untersuchungen der Kompatibilität des Wirkstoffs mit den Hilfsstoffen hätte bereits in einem sehr frühen Stadium das Vorhandensein der beiden erwähnten vorhersehbaren Verunreinigungen aufgedeckt, sodass ein anderer Ansatz hätte gewählt werden können, um ihr Vorhandensein zu vermeiden.

Die Entwicklung und die resultierende Qualität dieser Produkte sind nicht in der üblichen Weise optimiert worden und entsprechen nicht dem Stand der Technik. Das Unternehmen hat jedoch die Konzentration der beiden vorhersehbaren Verunreinigungen im Endprodukt spezifiziert, und die angegebenen Akzeptanzkriterien sind durch die Einreichung zusätzlicher toxikologischer Daten gemäß der ICH-NfG- Leitlinie über Verunreinigungen in neuen Arzneimitteln als geeignet bestätigt worden.

3. Begründung zu Wirkstoff und Lactose

Die Begründung, dass Lactose der einzige Füllstoff war, der für diese Kombination von Formulierung und Herstellungsprozess verwendet werden konnte, ist fragwürdig, und die Verwendung des Maleatsalzes aus Patentgründen reicht als alleinige Begründung nicht aus. Die gewählte Formulierung ist in Kombination mit diesem Herstellungsprozess weder optimal noch entspricht sie dem Stand der Technik und hätte verbessert werden können, um das Vorhandensein der beiden vorhersehbaren Verunreinigungen zu vermeiden.

4. Begründung der Langzeitanwendung des Arzneimittels

Das Unternehmen hat beide vorhersehbaren Verunreinigungen gemäß der ICH-Q3B-Leitlinie als akzeptabel eingestuft, was mit den aktuellen Zulassungsbestimmungen für Arzneimittel zur Langzeitanwendung im Einklang steht.

Die Toxizitätsstudien ergaben keine gesundheitsschädlichen Wirkungen der Verunreinigungen, und die in der Haltbarkeitsspezifikation des Endproduktes vorgeschlagenen Grenzwerte werden als akzeptabel betrachtet.

Schlussfolgerungen:

Obwohl die Entwicklung des Produktes und das Vorhandensein von vermeidbaren Verunreinigungen erhebliche Qualitätsbedenken aufgeworfen haben, scheint das Verunreinigungsprofil dieser Produkte aufgrund der vom Unternehmen vorgelegten Toxizitätsstudien keinen Anlass für Sicherheitsbedenken zu geben. Deshalb ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin günstig und bleibt am Ende dieses Schiedsverfahrens unverändert.

Da die Einwände und die strittigen Fragen ausschließlich die Arzneimittelqualität betrafen ohne Auswirkung auf die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, wurde es nicht für notwendig erachtet, die am 90. Tag des Verfahrens zur gegenseitigen Anerkennung vorgeschlagene neueste Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu ändern. Diese Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels vom "Tag 90" ist deshalb als Anhang III des CPMP-Gutachtens übernommen worden.

In Erwägung folgender Gründe:

- Bewertungsbericht des Referenzmitgliedstaates im Rahmen des Verfahrens zur gegenseitigen Anerkennung
- Streitfragen, die Gegenstand des Schiedsverfahrens waren
- Vorgelegte schriftliche Antworten
- Bewertungsbericht des Berichterstatters/Mitberichterstatters zu diesen Antworten
- Stellungnahmen von Mitgliedern des CPMP
- CPMP/CVMP/QWP-Bericht

kam der CPMP zu dem Ergebnis, dass die von Deutschland vorgebrachten Einwände durch die im Rahmen dieses Schiedsgerichtsverfahrens vorgelegten schriftlichen Antworten ausgeräumt worden sind und keinen Hinderungsgrund für die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen im betroffenen Mitgliedstaat darstellen sollten.

Zum Zeitpunkt des CPMP-Gutachtens blieb eine Qualitätsfrage noch offen, die keine Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Produktes hat. Deshalb empfahl der CPMP, dass diese Frage im Zuge der Bedingungen behandelt und kein Hindernis für ein positives Gutachten darstellen sollte.

ANHANG III

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS/SPC

Anmerkung: Diese Zusammenfassung der Produktmerkmale entspricht der Version, die der Kommissionsentscheidung zum Artikel 29 Widerspruchsverfahren für Amlodipinmaleat und verwandte Arzneimittel angehängt wurde. Dieser Text war zu diesem Zeitpunkt gültig.

Nach der Kommissionsentscheidung werden die zuständigen Aufsichtsbehörden der Mitgliedsstaaten die Produktinformation gegebenenfalls überarbeiten. Aus diesem Grunde kann es sein, dass diese Zusammenfassung der Produktmerkmale nicht dem endgültigen Text entspricht.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pidolma 5 mg Tabletten
Pidolma 10 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Pidolma 5 mg Tabletten: Eine Tablette enthält 5 mg Amlodipin (als Amlodipinmaleat).
Pidolma 10 mg Tabletten: Eine Tablette enthält 10 mg Amlodipin (als Amlodipinmaleat).

Sonstige Bestandteile siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Pidolma 5 mg Tabletten sind weiße, runde und bikonvexe Tabletten mit einem Durchmesser von ca. 9 mm und einer Höhe von ca. 4,4 mm.

Pidolma 10 mg Tabletten sind weiße, runde und bikonvexe Tabletten mit einer Bruchrille auf beiden Seiten, einem Durchmesser von ca. 9 mm und einer Höhe von ca. 4,4 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Arterielle Hypertonie
Stabile Angina pectoris

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Zum Einnehmen. Die Tabletten sollten mit einem Glas Flüssigkeit vor oder zwischen den Mahlzeiten eingenommen werden.

Hypertonie und Angina pectoris: Die Behandlung erfolgt individuell. Die Anfangsdosis und übliche Erhaltungsdosis beträgt 5 mg einmal täglich. Stellt sich der gewünschte therapeutische Effekt nicht innerhalb von 2-4 Wochen ein, kann die Dosis bis auf maximal 10 mg täglich als Einzeldosis erhöht werden. Falls innerhalb von 4 Wochen keine zufriedenstellende klinische Wirkung erzielt wurde, sollte eine zusätzliche oder alternative Therapie in Betracht gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung anderer blutdrucksenkender Substanzen ist unter Umständen eine Dosisanpassung notwendig.

Ältere Patienten:

Bei älteren Patienten ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Eine Dosiserhöhung sollte jedoch mit Vorsicht erfolgen.

Patienten unter 18 Jahren:

Aufgrund unzureichender klinischer Erfahrung soll Pidolma bei Kindern nicht angewendet werden.

Leberfunktionsstörungen

Patienten mit Leberfunktionsstörungen sollten eine reduzierte Dosis erhalten. Siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“.

Nierenfunktionsstörungen

Die normale Dosis wird empfohlen.

4.3 Gegenanzeigen

Pidolma Tabletten sind kontraindiziert bei

- Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Amlodipin, anderen Dihydropyridinen oder gegenüber einem der sonstigen Bestandteile,
- schwerer Hypotonie,
- Schock,
- Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 28 Tage),
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstraktes (z.B. höhergradige Aortenstenose),
- instabiler Angina pectoris.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Unbehandelte Herzinsuffizienz.

Niedrige Koronarreserve.

Aufgrund unzureichender klinischer Erfahrung sollen Kinder nicht mit Amlodipin behandelt werden. Leberfunktionsstörungen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“)

Amlodipin ist aufgrund begrenzter Erfahrung bei Dialysepatienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht anzuwenden.

Patienten, die an den seltenen Erbkrankheiten Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption leiden, sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Amlodipin kann die Wirkung anderer blutdrucksenkender Substanzen, wie z.B. Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Alpha-1-Blocker und Diuretika, verstärken. Bei Patienten mit erhöhtem Risiko (z.B. nach Myokardinfarkt) kann es bei gleichzeitiger Anwendung eines Calciumkanalblockers und eines Beta-Blockers zu Herzinsuffizienz, Hypotonie oder einem (erneuten) Myokardinfarkt kommen. Eine Studie mit älteren Patienten hat gezeigt, dass Diltiazem den Metabolismus von Amlodipin, wahrscheinlich über CYP3A4, hemmt, da die Plasmakonzentration um ca. 50% ansteigt und die Wirkung von Amlodipin erhöht ist. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass stärkere CYP3A4-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Ritonavir) die Amlodipin-Plasmakonzentration in einem größeren Ausmaß als Diltiazem erhöhen. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Inhibitoren sollte mit Vorsicht erfolgen.

Es liegen keine Informationen über die Wirkung von CYP3A4-Induktoren (d.h. Rifampicin, Johanniskraut) auf Amlodipin vor. Die gleichzeitige Anwendung könnte zu reduzierten Amlodipin-Plasmakonzentrationen führen. Die gleichzeitige Anwendung von Amlodipin und CYP3A4-Induktoren muss mit Vorsicht zu erfolgen.

Die gleichzeitige Einnahme von 240 ml Grapefruitsaft zusammen mit 10 mg Amlodipin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Amlodipin.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Anwendung von Amlodipin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben bei hohen Dosierungen eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe

Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Amlodipin soll während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn der therapeutische Nutzen die möglichen Risiken eindeutig überwiegt.

Es ist nicht bekannt, ob Amlodipin in die Muttermilch ausgeschieden wird. Ähnliche Calciumkanalblocker vom Dihydropyridin-Typ werden in die Muttermilch ausgeschieden. Es liegen keine Erfahrungen bezüglich des Risikos vor, dem der Säugling ausgesetzt wird. Deshalb soll während der Therapie vorsichtshalber nicht gestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zuden Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen durchgeführt. Bei Patienten, bei denen Schwindel, Kopfschmerzen, Müdigkeit oder Übelkeit auftreten, kann das Reaktionsvermögen eingeschränkt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig:	>1/10
Häufig:	>1/100 und <1/10
Gelegentlich:	>1/1000 und <1/100
Selten:	>1/10 000 und <1/1000
Sehr selten:	<1/10 000 einschließlich Einzelfälle

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Gelegentlich: Leukopenie, Thrombozytopenie.

Endokrine Erkrankungen

Gelegentlich: Gynäkomastie.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperglykämie.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen (vor allem zu Beginn der Behandlung), Müdigkeit, Schwindel, Schwäche.

Gelegentlich: Unwohlsein, periphere Neuropathie, trockener Mund, Parästhesien, vermehrtes Schwitzen.

Sehr selten: Tremor.

Augenerkrankungen

Gelegentlich: Sehstörungen.

Psychiatrische Erkrankungen

Gelegentlich: Schlafstörungen, Reizbarkeit, Depression.

Selten: Verwirrtheit, Stimmungsschwankungen, einschließlich Angstzustände.

Herzerkrankungen

Häufig: Palpitationen.

Gelegentlich: Synkope, Tachykardie, Brustschmerzen.

Zu Beginn der Behandlung kann es zu einer Verschlechterung von Angina pectoris kommen.

Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit wurden in Einzelfällen Myokardinfarkte und Herzrhythmusstörungen (einschließlich Extrasystolen, Tachykardie und Vorhoffarrhythmien) und Brustschmerzen beobachtet. Ein eindeutiger Zusammenhang mit der Anwendung von Amlodipin konnte jedoch nicht nachgewiesen werden.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Hypotonie, Vaskulitis.

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Häufig: Dyspnoe.

Gelegentlich: Husten.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Dyspepsie, Bauchschmerzen.

Gelegentlich: Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Gingivahyperplasie.

Sehr selten: Gastritis

Leber und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Pankreatitis.

Selten: Erhöhte Leberenzyme, Gelbsucht, Hepatitis.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Sehr häufig: Knöchelschwellung.

Häufig: Gesichtsrötung mit Wärmegefühl, vor allem zu Beginn der Behandlung.

Gelegentlich: Exantheme, Juckreiz, Urtikaria, Alopezie.

Sehr selten: Angioödem.

In Einzelfällen wurde über allergische Reaktionen, einschließlich Juckreiz, Hautausschlag, Angioödem und Erythema exsudativum multiforme, Dermatitis exfoliativa, Stevens-Johnson Syndrom und Quincke-Ödem berichtet.

Skelettmuskulatur,- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Häufig: Muskelkrämpfe.

Gelegentlich: Rückenschmerzen, Myalgie und Arthralgie.

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Gelegentlich: Erhöhte Miktionsfrequenz.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Impotenz.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Gewichtszunahme oder Gewichtsabnahme.

4.9 Überdosierung

Die Erfahrung mit Amlodipin-Überdosierungen ist begrenzt. Exzessive Amlodipindosen können zu einer peripheren Vasodilatation mit ausgeprägter Hypotonie führen. Eine Unterstützung des Kreislaufs kann erforderlich sein. Die Herz- und Lungenfunktion sollten sorgfältig überwacht werden. Bei Hypotonie aufgrund eines kardiogenen Schocks oder einer arteriellen Vasodilatation kann intravenös angewendetes Calcium-Gluconat hilfreich sein. Da Amlodipin in großem Umfang an Plasmaproteine gebunden ist, ist eine Dialyse nicht Erfolg versprechend.

In bestimmten Fällen kann eine Magenspülung oder die Gabe von Aktivkohle sinnvoll sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Dihydropyridin-Derivate.

ATC-Code: C08CA01

Der wirksame Bestandteil von Pidolma Tabletten, das Dihydropyridin-Derivat Amlodipin, ist eine chirale Substanz und liegt als Razemat vor. Amlodipin ist ein Calciumantagonist, der den transmembranären Einstrom von Calciumionen durch die spannungsabhängigen Kanäle vom L-Typ in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt. Die antihypertensive Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten Erschlaffung der arteriellen glatten Gefäßmuskulatur. Tierstudien haben gezeigt, dass Amlodipin relativ gefäßselektiv ist mit signifikant geringerer Wirkung auf den Herzmuskel als auf die glatte Gefäßmuskulatur. Amlodipin behindert die AV-Leitung nicht und besitzt keinen negativ inotropen Effekt. Amlodipin reduziert den renalen Gefäßwiderstand und erhöht den renalen Plasmafluß.

Amlodipin kann bei Patienten mit gleichzeitig vorliegender kompensierter Herzinsuffizienz angewendet werden. In kontrollierten Studien zum hämodynamischen Effekt und zur Belastbarkeit an Patienten mit Herzinsuffizienz Grad II-IV, führte Amlodipin zu keiner klinischen Verschlechterung der Belastbarkeit, der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der klinischen Symptomatik.

Während der Therapie mit Amlodipin wurden keine metabolischen Auswirkungen, z.B. auf die Blutfette oder den Glucosemetabolismus, festgestellt.

Antihypertensive Wirkung: Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlodipin beruht auf einer direkten Erschlaffung der arteriellen glatten Gefäßmuskulatur. Die einmal tägliche Anwendung führt zu einer Senkung des Blutdrucks über 24 Stunden. Die antihypertensive Wirkung folgt den normalen täglichen Blutdruckschwankungen mit geringen Veränderungen innerhalb des 24-Stundenintervalls. Zur Erreichung des maximalen Effektes ist eine Therapie von mindestens 4 Wochen notwendig. Amlodipin ist im Liegen, Sitzen und Stehen und während körperlicher Belastung wirksam.

Da der pharmakologische Effekt von Amlodipin erst langsam einsetzt, führt Amlodipin zu keiner akuten Hypotonie oder Reflextachykardie. Die Therapie mit Amlodipin führt zu einem Rückgang einer linksventrikulären Hypertrophie. Die hämodynamische Wirkung von Amlodipin bleibt während der Langzeittherapie unverändert. Es liegen keine Langzeitstudien zur Mortalität und Morbidität vor.

Pidolma Tabletten können in Kombination mit Beta-Blockern, Saluretika, ACE-Hemmern oder in der Monotherapie angewendet werden.

Wirkung bei Angina pectoris: Amlodipin erweitert die Arteriolen und reduziert den peripheren Widerstand (Nachlast). Da die Herzfrequenz nicht beeinflusst wird, bewirkt die Reduktion der Herzlast eine Verringerung des myokardialen Sauerstoffbedarfs und Energieverbrauchs.

Wahrscheinlich bewirkt Amlodipin eine Dilatation der koronaren Gefäße, sowohl in ischämischen als auch in normal Sauerstoff versorgten Bereichen. Die myokardiale Sauerstoffversorgung wird bei Patienten mit koronaren Gefäßspasmen (Prinzmetal-Angina) durch die Dilatation erhöht.

Bei Patienten mit stabiler Angina pectoris erhöht die einmal tägliche Anwendung von Amlodipin die Belastbarkeit, die Zeit bis zum Angina pectoris-Anfall und die Zeit, die zu einer Absenkung des ST-Segments um 1 mm führt. Zusätzlich werden die Häufigkeit von Angina pectoris-Anfällen und der Nitroglycerinbedarf gesenkt.

Die Wirkungsdauer bei Angina pectoris beträgt mindestens 24 Stunden.

Pidolma Tabletten können in Kombination mit Beta-Blockern, Nitraten oder in der Monotherapie bei Angina pectoris angewendet werden.

In einer placebokontrollierten Studie (PRAISE), in der Patienten mit Herzinsuffizienz NYHA-Grad III-IV mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, führte Amlodipin nicht zu einem erhöhten Mortalitätsrisiko oder einem erhöhten kombinierten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko bei Herzinsuffizienz.

Die Folge-Studie (PRAISE 2) zeigte, dass Amlodipin keinen Einfluss auf die Gesamtmortalität und die kardiovaskuläre Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz Grad III-IV ohne ischämische Genese hatte. Die Behandlung mit Amlodipin war in dieser Studie mit einem erhöhten Auftreten von Lungenödem verbunden, was jedoch nicht mit einer verstärkten Symptomatik einherging.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Bioverfügbarkeit liegt bei 64-80% und wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst. Bei empfohlener Dosierung werden Plasmaspitzenkonzentrationen innerhalb von 6-12 Stunden erreicht. Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. Die Plasmaproteinbindung ist hoch (98%).

Biotransformation und Elimination

Die Plasmahalbwertszeit variiert zwischen 35 und 50 Stunden. Steady-State-Konzentrationen werden nach 7-8 Tagen erreicht. Nur geringe Abweichungen zwischen den Maximal- und Minimalwerten der Plasmakonzentration werden beobachtet. Die Plasmaclearance beträgt 7 ml/min/kg. Amlodipin wird beinahe komplett in der Leber zu ausschließlich inaktiven Metaboliten metabolisiert, von denen 60% über den Urin ausgeschieden werden. Etwa 10% der Muttersubstanz wird in unveränderter Form in den Urin ausgeschieden.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist die Halbwertszeit von Amlodipin verlängert. Siehe Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen und ältere Patienten:

Änderungen in der Amlodipin-Plasmakonzentration hängen nicht vom Grad der Nierenfunktionsstörung ab. Aufgrund der hohen Plasmaproteinbindung kann davon ausgegangen werden, dass Amlodipin nicht dialysierbar ist. Ältere Patienten können die üblichen Dosierungen erhalten, auch wenn die Amlodipin-Clearance bei älteren Patienten etwas geringer ist. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz waren die Halbwertszeit und die AUC, wie erwartet, in der untersuchten Altersgruppe erhöht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Standarduntersuchungen zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität, Kanzerogenität und wiederholten Gabe am Tier ergaben kein spezielles Risiko für den Menschen. Toxische Wirkungen wurden in Reproduktionsstudien beobachtet. Bei Ratten beobachtete Effekte (verlängerte Schwangerschaft und erschwelter Geburtsvorgang) erbrachten keinen Nachweis eines direkten teratogenen Effektes, aber zeigten die Folgen der pharmakodynamischen Wirkung. Die Bedeutung dieser Effekte für den Menschen ist nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sontige Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Povidon K 30
Povidon K 90
Mikrokristalline Cellulose
Crospovidon
Natriumstarylfumarat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

18 Monate

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30°C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg Tabletten: Blisterpackungen, Aluminium/Aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 Tabletten, 50 x 1 Tabletten (Einzeldosen), 100 x 1 Tablette.

10 mg Tabletten: Blisterpackungen, Aluminium/Aluminium 10, 20, 28, 30, 50, 56, 98, 100, 300 Tabletten, 50 x 1 Tabletten (Einzeldosen), 100 x 1 Tablette.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

Laboratoires DELBERT
56, quai Alphonse Le Gallo
92100 Boulogne Billancourt
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

9. DATUM DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION