

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

LosAmlo[®] 50 mg/5 mg Filmtabletten
 LosAmlo[®] 50 mg/10 mg Filmtabletten
 LosAmlo[®] 100 mg/5 mg Filmtabletten
 LosAmlo[®] 100 mg/10 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

LosAmlo 50 mg/5 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 6,94 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 5 mg Amlodipin).

LosAmlo 50 mg/10 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 50 mg Losartan-Kalium und 13,88 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 10 mg Amlodipin).

LosAmlo 100 mg/5 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 6,94 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 5 mg Amlodipin).

LosAmlo 100 mg/10 mg Filmtabletten
 Jede Filmtablette enthält 100 mg Losartan-Kalium und 13,88 mg Amlodipinbesilat (entsprechend 10 mg Amlodipin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
 Siehe Tabelle

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

LosAmlo 50 mg/5 mg Filmtabletten:
 Die Filmtabletten sind bräunlich orange, oval (15 mm x 7 mm), leicht biconvex.

LosAmlo 50 mg/10 mg Filmtabletten:
 Die Filmtabletten sind rot-braun, oval (15 mm x 7 mm), leicht biconvex.

LosAmlo 100 mg/5 mg Filmtabletten:
 Die Filmtabletten sind rosa, oval (18 mm x 9 mm), biconvex.

LosAmlo 100 mg/10 mg Filmtabletten:
 Die Filmtabletten sind blass bräunlich gelb, oval (18 mm x 9 mm), biconvex.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

LosAmlo wird angewendet als Substitutionstherapie zur Behandlung der essentiellen Hypertonie bei Patienten, die bei gleichzeitiger Gabe von Losartan und Amlodipin als Einzeltabletten in gleicher Dosisstärke wie im Kombinationspräparat ausreichend eingestellt sind.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis von LosAmlo ist eine Tablette täglich.
 Die feste Dosiskombination ist für die Initialtherapie nicht geeignet.

Vor Umstellung auf LosAmlo sollten die Patienten auf stabile Dosierungen der gleichzeitig eingenommenen Einzelkomponenten eingestellt sein. Die Dosierung von LosAmlo sollte auf den Dosierungen der Einzelkomponenten der Kombination zum Zeitpunkt der Umstellung basieren.

| | | | | |
|---------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------------------|
| | 50 mg/5 mg Filmtabletten | 50 mg/10 mg Filmtabletten | 100 mg/5 mg Filmtabletten | 100 mg/10 mg Filmtabletten |
| Lactose | 51,95 mg | 51,95 mg | 103,88 mg | 103,88 mg |

Sollte eine Änderung der Dosierung einer der Wirkstoffe der festen Kombination aus irgendeinem Grund erforderlich sein (z. B. neu diagnostizierte im Zusammenhang stehende Erkrankung, Änderung des Zustands des Patienten aufgrund einer Arzneimittelwechselwirkung), sollten die Einzelkomponenten wieder angewendet werden um die Dosierung zu bestimmen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten wird die übliche Dosierung empfohlen; eine Dosiserhöhung sollte jedoch vorsichtig erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Ähnliche Dosierungen von Amlodipin werden von älteren oder jüngeren Patienten gleich gut vertragen.

Obwohl bei Patienten über 75 Jahre eine niedrigere Initialdosis von 25 mg Losartan in Erwägung gezogen werden sollte, ist eine Dosisanpassung von Losartan bei älteren Patienten im Allgemeinen nicht notwendig.

Anwendung bei Patienten mit intravasculärem Flüssigkeitsverlust:

Bei Patienten mit intravasculärem Flüssigkeitsverlust (z. B. solche, die mit Diuretika in hohen Dosen behandelt werden) sollte eine Anfangsdosis von 25 mg Losartan einmal täglich in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Änderung der Anfangsdosierung von LosAmlo erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Zwischen dem Grad der Nierenfunktions-einschränkung und den Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Amlodipin besteht keine Korrelation, daher wird die normale Dosierung empfohlen. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Hämodialyse ist keine Änderung der Anfangsdosierung von Losartan erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

LosAmlo ist bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte sollte eine niedrigere Dosis von Losartan in Erwägung gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung bei Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von LosAmlo bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

LosAmlo wird zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

LosAmlo kann mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Es wird empfohlen, LosAmlo mit etwas Wasser einzunehmen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Dihydropyridin-Derivate oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Zweites und drittes Schwangerschaftstrimester (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
- Schwere Einschränkung der Leberfunktion.
- Schwere Hypotonie.
- Schock (einschließlich kardiogenem Schock).
- Obstruktion des linksventrikulären Ausflusstrakts (z. B. höhergradige Aortenstenose).
- Hämodynamisch instabile Herzinsuffizienz nach akutem Myokardinfarkt.
- Die gleichzeitige Anwendung von LosAmlo mit Aliskiren-haltigen Arzneimitteln ist bei Patienten mit Diabetes mellitus oder eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 60 ml/min/1,73 m²) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Überempfindlichkeit

Angioödem: Patienten mit einem angio-neurotischen Ödem in der Vorgeschichte (Schwellungen von Gesicht, Lippen, Rachen und/oder Zunge) sollten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Hypotonie und Störungen des Elektrolyt-/Flüssigkeitshaushalts

Eine symptomatische Hypotonie, insbesondere nach der ersten Einnahme oder nach Erhöhung der Dosis, kann bei Patienten mit Flüssigkeitsverlust und/oder Salzverlust durch forcierte Diurese, salzarme Diät, Durchfall oder Erbrechen auftreten. Diese Zustände sollten vor der Gabe von LosAmlo ausgeglichen werden oder es sollte eine niedrigere Anfangsdosis verwendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Störungen des Elektrolythaushalts

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, mit oder ohne Diabetes mellitus, liegt häufig ein Elektrolytungleichgewicht vor, das beachtet werden sollte. In einer klinischen Studie, die mit Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie durchgeführt wurde, trat bei der mit Losartan behandelten Patientengruppe eine Hyperkaliämie häufiger auf als in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollten die Plasmakonzentrationen von Kalium und die Kreatinin-Clearance-Werte engmaschig über-

wacht werden; besonders Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Kreatinin-Clearance zwischen 30–50 ml/min sollten engmaschig überwacht werden.

Die gleichzeitige Anwendung von kaliumsparenden Diuretika, Kaliumergänzungsmitteln, kaliumhaltigem Salzersatz oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z.B. Trimeprim-haltige Arzneimittel) mit Losartan wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Nierentransplantation

Es gibt keine Erfahrungen mit LosAmlo bei Patienten mit kürzlich erfolgter Nierentransplantation.

Primärer Hyperaldosteronismus

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus sprechen im Allgemeinen nicht auf Antihypertensiva an, die über eine Inhibition des Renin-Angiotensin-Systems wirken. Daher wird die Anwendung von LosAmlo nicht empfohlen.

Koronare Herzerkrankung und zerebrovaskuläre Erkrankung

Wie mit jeder antihypertensiven Therapie kann eine übermäßige Blutdrucksenkung bei Patienten mit ischämischer kardiovaskulärer und zerebrovaskulärer Erkrankung einen Myokardinfarkt oder Schlaganfall zur Folge haben.

Patienten mit Herzinsuffizienz

Bei herzinsuffizienten Patienten, mit oder ohne Nierenfunktionsstörung, besteht – wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-System beeinflussen – das Risiko eines starken arteriellen Blutdruckabfalls und einer (oft akuten) Beeinträchtigung der Nierenfunktion. Es gibt keine ausreichenden therapeutischen Erfahrungen mit Losartan bei Patienten mit Herzinsuffizienz und begleitender schwerer Nierenfunktionsstörung, bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV) sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und symptomatischen lebensbedrohlichen Herzrhythmusstörungen. Daher sollte Losartan bei diesen Patientengruppen mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Kombination von Losartan mit einem Beta-Blocker sollte mit Vorsicht eingesetzt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Calciumkanalblocker, wie das in LosAmlo enthaltene Amlodipin, sollten bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden, da sie das Risiko zukünftiger kardiovaskulärer Ereignisse sowie das Mortalitätsrisiko erhöhen können. In einer placebo-kontrollierten Langzeitstudie gab es im Vergleich zur Placebogruppe bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klassen III und IV) unter Amlodipin vermehrte Berichte von Lungenödem (siehe Abschnitt 5.1).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

LosAmlo darf Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

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 be-

gonnen werden und sowohl bei Therapiebeginn als auch bei einer Dosiserhöhung mit Vorsicht verabreicht werden.

Auf Grundlage von pharmakokinetischen Daten, die zeigen, dass es zu einer signifikanten Erhöhung der Plasmakonzentration von Losartan bei Patienten mit Leberzirrhose kommt, sollte eine niedrigere Dosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion in der Vorgeschichte in Betracht gezogen werden. Es gibt keine therapeutische Erfahrung mit Losartan bei Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung. Daher darf Losartan Patienten mit schwerer Leberfunktionseinschränkung nicht gegeben werden (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Aufgrund der Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems wurde über Veränderungen der Nierenfunktion einschließlich Nierenversagen berichtet (vor allem bei Patienten, deren Nierenfunktion abhängig vom Renin-Angiotensin-Aldosteron-System ist, wie bei schwerer Herzinsuffizienz oder einer vorbestehenden Nierenfunktionsstörung). Wie bei anderen Arzneimitteln, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, wurde bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder einer Arterienstenose bei Einzelniere ein Anstieg von Blut-Harnstoff und Serum-Kreatinin beobachtet; diese Veränderungen der Nierenfunktion können nach Beendigung der Therapie reversibel sein. Losartan sollte bei Patienten mit bilateraler Nierenarterienstenose oder Nierenarterienstenose bei Einzelniere mit Vorsicht eingesetzt werden.

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

Anwendung bei älteren Patienten

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

Aorten- und Mitralklappenstenose, obstruktive hypertrophe Kardiomyopathie

Wie mit anderen Vasodilatoren ist bei Patienten mit Aorten- oder Mitralklappenstenose oder obstruktiver hypertropher Kardiomyopathie besondere Vorsicht geboten.

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit AIIAs sollte nicht während der Schwangerschaft begonnen werden. Bei Patientinnen mit Schwangerschaftswunsch sollte eine Umstellung auf eine alternative blutdrucksenkende Behandlung mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere erfolgen, es sei denn, eine Fortführung der Behandlung mit AIIAs ist zwingend erforderlich. Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist die Behandlung mit AIIAs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Sonstige Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wie bei ACE-Hemmern beobachtet, sind Losartan und andere Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe offensichtlich weniger wirksam in der Blutdrucksenkung als bei Patienten

nicht-schwarzer Hautfarbe. Möglicherweise liegt das an einer höheren Prävalenz niedriger Renin-Spiegel in der Population von Hypertonikern mit schwarzer Hautfarbe.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

Es gibt Belege dafür, dass die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren das Risiko für Hypotonie, Hyperkaliämie und eine Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) erhöht. Eine duale Blockade des RAAS durch die gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren wird deshalb nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.1).

Wenn die Therapie mit einer dualen Blockade als absolut notwendig erachtet wird, sollte dies nur unter Aufsicht eines Spezialisten und unter Durchführung engmaschiger Kontrollen von Nierenfunktion, Elektrolytwerten und Blutdruck erfolgen.

ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten sollten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

Kinder und Jugendliche

Die Anwendung von Amlodipin/Losartan bei Patienten unter 18 Jahren wird aufgrund fehlender Daten zu Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.

LosAmlo enthält Lactose und Natrium.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Kombination betreffende Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen von LosAmlo mit anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Losartan betreffende Wechselwirkungen

Die blutdrucksenkende Wirkung von Losartan kann durch andere Antihypertensiva verstärkt werden. Die gleichzeitige Anwendung mit anderen Substanzen (wie trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika, Baclofen und Amifostin), die möglicherweise eine Hypotonie als Nebenwirkung induzieren, kann das Risiko einer Hypotonie erhöhen.

Losartan wird überwiegend über Cytochrom P450 (CYP) 2C9 zum aktiven Carboxylsäuremetaboliten metabolisiert. In einer klinischen Studie wurde berichtet, dass Fluconazol (ein CYP2C9-Hemmer) die Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um ca. 50% verringert. Eine begleitende Behandlung von Losartan mit Rifampicin (Induktor metabolischer Enzyme) führte zu einer Reduktion der Plasmakonzentration des aktiven Metaboliten um 40%. Die klinische Bedeutung dieses Effekts ist nicht bekannt. Bei einer begleitenden Behandlung mit Fluvastatin (ein schwacher CYP2C9-

Hemmer) wurde keine Beeinflussung der Plasmakonzentration festgestellt.

Wie bei anderen Arzneimitteln, die Angiotensin-II oder seine Wirkungen hemmen, kann die gleichzeitige Gabe von Arzneimitteln, die Kalium sparen (z. B. kaliumsparende Diuretika: Amilorid, Triamteren, Spironolacton) oder anderen Arzneimitteln, die den Serum-Kalium-Spiegel erhöhen können (z. B. Heparin, Trimethoprim-haltige Arzneimittel), von Kalium- oder kaliumhaltigen Salzergänzungsmitteln, zu einem Anstieg der Serum-Kalium-Konzentration führen. Eine Komedikation ist nicht ratsam.

Bei gleichzeitiger Gabe von Lithium mit ACE-Hemmern wurde über reversible Anstiege der Serum-Lithium-Konzentrationen und Toxizität berichtet. In sehr seltenen Fällen wurde dies auch bei Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten berichtet. Deshalb ist die gleichzeitige Gabe von Lithium und Losartan mit Vorsicht durchzuführen. Falls diese Kombination notwendig ist, wird eine Überwachung des Serum-Lithium-Spiegels während der gleichzeitigen Anwendung empfohlen.

Wenn Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten und nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR; d. h. selektive COX-2-Hemmer, Acetylsalicylsäure in antiinflammatorischer Dosierung und nicht-selektive NSAR) gleichzeitig angewendet werden, kann die antihypertensive Wirkung abgeschwächt werden. Die gleichzeitige Anwendung von Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Diuretika mit NSAR kann besonders bei Patienten mit bestehender Einschränkung der Nierenfunktion zu einem erhöhten Risiko einer weiteren Verschlechterung der Nierenfunktion, einschließlich eines möglichen akuten Nierenversagens und eines Anstiegs des Serum-Kaliums führen.

Diese Kombinationen sollten besonders bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

Die Patienten sollten ausreichend hydriert sein, eine Überwachung der Nierenfunktion nach Beginn der Kombinationstherapie sowie in regelmäßigen Zeitabständen danach sollte in Erwägung gezogen werden.

Daten aus klinischen Studien haben gezeigt, dass eine duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) durch gleichzeitige Anwendung von ACE-Hemmern, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Aliskiren im Vergleich zur Anwendung einer einzelnen Substanz, die auf das RAAS wirkt, mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen wie Hypotonie, Hyperkaliämie und einer Abnahme der Nierenfunktion (einschließlich eines akuten Nierenversagens) einhergeht (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.1).

Amlopidin betreffende Wechselwirkungen **Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Amlopidin**

CYP3A4-Inhibitoren: Die gleichzeitige Anwendung von Amlopidin 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 Amlopidinexposition

mit einem daraus resultierenden erhöhten Hypotonierisiko führen. Die klinischen Konsequenzen der geänderten Pharmakokinetik können bei Älteren ausgeprägter sein. Daher können eine klinische Kontrolle sowie eine Dosisanpassung notwendig werden.

CYP3A4-Induktoren: Bei gleichzeitiger Anwendung von bekannten CYP3A4-Induktoren kann es zu unterschiedlichen Plasmaspiegeln von Amlopidin 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*]).

Die gleichzeitige Anwendung von Amlopidin mit Grapefruit oder Grapefruitsaft wird nicht empfohlen, weil dadurch die Bioverfügbarkeit von Amlopidin 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 Hyperkaliämierisikos wird empfohlen, eine gleichzeitige Gabe von Calciumkanalblockern wie Amlopidin bei den Patienten zu vermeiden, die empfänglich für eine maligne Hyperthermie sind oder wegen einer malignen Hyperthermie behandelt werden.

Einfluss von Amlopidin auf andere Arzneimittel

Die blutdrucksenkende Wirkung von Amlopidin verstärkt die blutdrucksenkenden Effekte anderer Arzneimittel mit blutdrucksenkenden Eigenschaften.

Tacrolimus: Es besteht das Risiko eines erhöhten Tacrolimuspiegels im Blut bei gleichzeitiger Gabe mit Amlopidin. Um eine Toxizität von Tacrolimus zu vermeiden, muss bei der Verabreichung von Amlopidin an einen Patienten unter Tacrolimusbehandlung der Tacrolimuspiegel im Blut überwacht und die Tacrolimusedosis gegebenenfalls angepasst werden.

mTOR (mechanistic Target of Rapamycin)

Inhibitoren: mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus, Temsirolimus und Everolimus sind Substrate von CYP3A. Amlopidin ist ein schwacher CYP3A Inhibitor. Amlopidin kann bei gleichzeitiger Anwendung mit mTOR-Inhibitoren die Aufnahme von mTOR-Inhibitoren erhöhen.

Clarithromycin: Ist ein Inhibitor von CYP3A4. Bei Patienten, die Clarithromycin zusammen mit Amlopidin erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für Hypotonie. Bei gleichzeitiger Gabe von Clarithromycin und Amlopidin wird eine engmaschige Überwachung der Patienten empfohlen.

Ciclosporin: Es wurden keine Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen mit Ciclosporin und Amlopidin an gesunden Probanden oder anderen Patientengruppen durchgeführt. Eine Ausnahme sind Patienten mit Nierentransplantation, bei denen variable Anstiege der Talspiegelkonzentrationen (durchschnittlich 0 % bis 40 %) von Ciclosporin beobachtet wurden. Bei Patienten mit Nierentransplantation sollte unter Anwendung von Amlopidin eine Über-

wachung der Ciclosporinspiegel erwogen und, falls erforderlich, eine Dosisreduktion von Ciclosporin vorgenommen werden.

Simvastatin: Die gleichzeitige Mehrfachgabe von 10 mg Amlopidin mit 80 mg Simvastatin führte, im Vergleich zur alleinigen Gabe von Simvastatin, zu einer 77%igen Erhöhung der Simvastatinexposition. Bei Patienten, die Amlopidin erhalten, ist die Dosis von Simvastatin auf 20 mg täglich zu beschränken.

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

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Losartan

Die Anwendung von AIIARs wird im ersten Schwangerschaftstrimester nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung von AIIARs im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Es liegen keine endgültigen epidemiologischen Daten hinsichtlich eines teratogenen Risikos nach Anwendung von ACE-Hemmern während des ersten Schwangerschaftstrimesters vor; ein geringfügig erhöhtes Risiko kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Auch wenn keine kontrollierten epidemiologischen Daten zum Risiko von Angiotensin-II-Rezeptor-Hemmern (AIIARs) vorliegen, so bestehen möglicherweise für diese Arzneimittelklasse vergleichbare Risiken. Sofern ein Fortsetzen der AIIAR-Therapie nicht als notwendig erachtet wird, sollten Patientinnen, die planen, schwanger zu werden, auf eine alternative antihypertensive Therapie mit geeignetem Sicherheitsprofil für Schwangere umgestellt werden.

Wird eine Schwangerschaft festgestellt, ist eine Behandlung mit AIIARs unverzüglich zu beenden und, wenn erforderlich, eine alternative Therapie zu beginnen.

Es ist bekannt, dass eine Therapie mit AIIARs während des zweiten und dritten Schwangerschaftstrimesters fetotoxische Effekte (verminderte Nierenfunktion, Oligohydramnion, verzögerte Schädelossifikation) und neonatal-toxische Effekte (Nierenversagen, Hypotonie, Hyperkaliämie) hat (siehe auch Abschnitt 5.3).

Im Falle einer Exposition mit AIIARs ab dem zweiten Schwangerschaftstrimester werden Ultraschalluntersuchungen der Nierenfunktion und des Schädels empfohlen.

Säuglinge, deren Mütter AIIARs eingenommen haben, sollten häufig wiederholt auf Hypotonie untersucht werden (siehe auch Abschnitte 4.3 und 4.4).

Amlopidin

Die Sicherheit von Amlopidin während der menschlichen 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 selbst ein höheres Risiko für Mutter und Fötus bedingt.

Stillzeit

Es liegen keine Erkenntnisse zur Anwendung von Losartan in der Stillzeit vor.

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.

Deshalb wird LosAmlo nicht empfohlen; alternative antihypertensive Therapien mit besser geeigneten Sicherheitsprofilen bei Anwendung in der Stillzeit sind vorzuziehen, insbesondere, wenn Neugeborene oder Frühgeborene gestillt werden.

Fertilität

Bei einigen Patienten, die mit Calciumkanalblockern 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 zeigte sich eine nachteilige Wirkung auf die Fertilität der männlichen Tiere (siehe Abschnitt 5.3).

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Allerdings ist bei aktiver Teilnahme am Straßenverkehr oder Bedienen von Maschinen zu berücksichtigen, dass unter antihypertensiver Therapie gelegentlich Schwindel oder Müdigkeit auftreten können, insbesondere bei Behandlungsbeginn oder Dosiserhöhung. Vorsicht ist angezeigt, speziell zu Beginn der Behandlung.

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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Losartan

Die häufigste in klinischen Studien berichtete Nebenwirkung war Schwindel.

Amlodipin

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

Tabellarische Aufstellung der Nebenwirkungen

Die folgenden unerwünschten Wirkungen wurden während der Behandlung mit Amlodipin oder Losartan allein beobachtet und gemäß der MedRA-Klassifikation nach Systemorganklassen und den folgenden Häufigkeiten eingeordnet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Hypertonie

Siehe Tabelle

Losartan

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen in placebo-kontrollierten klinischen Studien und nach Markteinführung

Siehe Tabelle auf Seite 7

Erkrankungen der Nieren und der Harnwege:

Als Folge einer Hemmung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurden bei Risikopatienten Nierenfunktionsstörungen einschließlich Nierenversagen berichtet, die nach Absetzen der Behandlung reversibel sein können (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer

Hypertonie

| MedDRA Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|---|---|--------------------------|--------------------------|
| | | Amlodipin | Losartan |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | Harnwegsinfektion | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Leukozytopenie | sehr selten | – |
| | Thrombozytopenie | sehr selten | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Anämie | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | anaphylaktische Reaktionen | – | selten |
| | Angioödem* | sehr selten | selten |
| | Vaskulitis** | – | selten |
| | Überempfindlichkeitsreaktionen | sehr selten | selten |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | Hyperglykämie | sehr selten | – |
| Psychiatrische Erkrankungen | Schlaflosigkeit, Stimmungsschwankungen (einschließlich Angst) | gelegentlich | – |
| | Depression | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Verwirrung | selten | – |
| Erkrankungen des Nervensystems | Schwindel | häufig | häufig |
| | Schläfrigkeit | häufig | gelegentlich |
| | Kopfschmerzen | häufig | gelegentlich |
| | Schlafstörungen | – | gelegentlich |
| | Parästhesien | gelegentlich | – |
| | Hypästhesien | gelegentlich | – |
| | Tremor | gelegentlich | – |
| Dysgeusie | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt | |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

| MedDRA Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|---|--|--------------------------|--------------------------|
| | | Amlodipin | Losartan |
| Erkrankungen des Nervensystems | Synkope | gelegentlich | – |
| | Erhöhter Muskeltonus (Hypertension), periphere Neuropathie | sehr selten | – |
| | Migräne | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Extrapyramidale Erkrankung | Häufigkeit nicht bekannt | – |
| Augenerkrankungen | Sehstörungen (einschließlich Diplopie) | häufig | – |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | Vertigo | – | häufig |
| | Tinnitus | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| Herzkrankungen | Palpitationen | häufig | gelegentlich |
| | Angina pectoris | – | gelegentlich |
| | Arrhythmie, (einschließlich Bradykardie, ventrikulärer Tachykardie und Vorhofflimmern) | gelegentlich | – |
| | Myokardinfarkt | sehr selten | – |
| Gefäßerkrankungen | Hautrötung mit Wärmegefühl (Flush) | häufig | – |
| | (orthostatische) Hypotonie (einschließlich dosisabhängiger orthostatischer Effekte) ^{II} | – | gelegentlich |
| | Hypotone Kreislaufreaktionen | gelegentlich | – |
| | Vaskulitis | sehr selten | – |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | Dyspnoe | häufig | – |
| | Rhinitis | gelegentlich | – |
| | Husten | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Bauchschmerzen | häufig | gelegentlich |
| | Übelkeit, Dyspepsie, veränderte Darmentleerungsgewohnheiten (einschließlich Durchfall und Verstopfung) | häufig | – |
| | Erbrechen, Mundtrockenheit | gelegentlich | – |
| | Obstipation | – | gelegentlich |
| | Gastritis, Gingivahyperplasie | sehr selten | – |
| | Durchfall | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Hepatitis | sehr selten | selten |
| | Pankreatitis | sehr selten | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Leberfunktionsstörungen | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Ikterus | sehr selten | – |
| | Anstieg hepatisches Enzym ^{***} | sehr selten | – |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hautausschlag | gelegentlich | gelegentlich |
| | Alopezie, Purpura, Hautverfärbung, vermehrtes Schwitzen, Exanthem | gelegentlich | – |
| | Pruritus | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Urtikaria | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Lichtempfindlichkeit | sehr selten | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Erythema exsudativum multiforme, exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, Quincke-Ödem | sehr selten | – |
| | Toxische epidermale Nekrolyse | nicht bekannt | – |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | Knöchelschwellung, Muskelkrämpfe | häufig | – |
| | Myalgie | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Arthralgie | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Rhabdomyolyse | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Rückenschmerzen | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle

| MedDRA Systemorganklasse | Nebenwirkung | Häufigkeit | |
|---|---|--------------|--------------------------|
| | | Amlodipin | Losartan |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | Störungen beim Wasserlassen, Nykturie, erhöhte Miktionsfrequenz | gelegentlich | – |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | erektiler Dysfunktion/Impotenz | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Gynäkomastie | gelegentlich | – |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Müdigkeit | häufig | gelegentlich |
| | Ödeme | sehr häufig | gelegentlich |
| | Asthenie | häufig | gelegentlich |
| | Unwohlsein | gelegentlich | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Schmerzen | gelegentlich | – |
| | Thoraxschmerzen | gelegentlich | – |
| | grippeähnliche Symptome | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| Untersuchungen | Hyperkaliämie | – | häufig |
| | Anstieg der Alaninaminotransferase (ALT) [§] | – | selten |
| | Hyponatriämie | – | Häufigkeit nicht bekannt |
| | Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme | gelegentlich | – |

* Einschließlich Schwellung von Larynx, Glottis, Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge (mit nachfolgender Atemwegsobstruktion); bei einigen dieser Patienten wurde über ein Angioödem in der Vorgeschichte in Verbindung mit der Gabe anderer Arzneimittel einschließlich ACE-Hemmern berichtet

** Einschließlich Purpura Schoenlein-Henoch

|| Besonders bei Patienten mit intravasalem Flüssigkeitsverlust, z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter Behandlung mit hochdosierten Diuretika

§ Dieser war nach Absetzen der Therapie gewöhnlich reversibel

***meistens im Zusammenhang mit Cholestase

Amlodipin: In Ausnahmefällen wurde ein extrapyramidales Syndrom berichtet.

Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Intoxikation

Die vorliegenden Daten lassen vermuten, dass eine markante Überdosierung von Amlodipin 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. Als Folge einer Überdosierung mit Amlodipin wurde selten von nicht-kardiogenem Lungenödem berichtet, welches sich verzögert manifestieren kann (24–48 Stunden nach Einnahme) und Beatmungshilfe erforderlich macht. Frühzeitige Wiederbelebungsmaßnahmen (einschließlich Flüssigkeitsüberschuss) zum Erhalt der Durchblutung und der Herzleistung können Auslöser sein.

Bisher liegen begrenzte Erfahrungen mit Überdosierungen von Losartan beim Menschen vor. Die wahrscheinlichsten Anzeichen einer Überdosierung sind Blutdruckabfall und Tachykardie. Durch parasympa-

thische (vagale) Stimulation kann eine Bradykardie auftreten.

Behandlung einer Intoxikation

Eine Magenspülung kann in bestimmten Fällen sinnvoll sein. Nach oraler Aufnahme ist die Gabe ausreichender Mengen von Aktivkohle indiziert. Bei gesunden Probanden hat sich gezeigt, dass durch die Gabe von Aktivkohle bis zu 2 Stunden nach der Einnahme von 10 mg Amlodipin die Resorption von Amlodipin verringert wird.

Bei klinisch relevanter Hypotonie aufgrund einer Überdosierung LosAmlo 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 Calciumgluconat kann bei der Umkehr der Effekte der Calciumkanalblockade von Nutzen sein.

Weder Losartan noch Amlodipin können durch Hämodialyse entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System, Angiotensin-II-Antagonisten und Calciumkanalblocker; ATC-Code: C09DB06

Losartan

Losartan ist ein synthetisch hergestellter oraler Angiotensin-II-Rezeptor (Typ AT₁)-Antagonist. Angiotensin-II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des Renin-Angiotensin-Systems und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. Angiotensin-II bindet an den AT₁-Rezeptor, der in vielen Geweben zu finden ist (z. B. glatte Gefäßmuskulatur, Nebenniere, Nieren, Herz) und ruft wichtige biologische Wirkungen hervor, wie beispielsweise Vasokonstriktion und Freisetzung von Aldosteron. Angiotensin-II stimuliert auch die Proliferation glatter Muskelzellen.

Losartan blockiert selektiv den AT₁-Rezeptor. *In vitro* und *in vivo* hemmen Losartan und sein pharmakologisch aktiver Carboxylsäure-Metabolit E-3174 alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung.

Eine agonistische Wirkung besitzt Losartan nicht, auch erfolgt keine Blockierung anderer Hormonrezeptoren oder Ionenkanäle, die bei der kardiovaskulären Regulation von Bedeutung sind. Losartan hemmt auch nicht ACE (Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer Verstärkung bradykininvermittelter unerwünschter Wirkungen.

Während der Gabe von Losartan führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der Plasma-Renin-Aktivität (PRA). Ein Anstieg der PRA führt zum Anstieg von Angiotensin II im Plasma. Trotz dieses An-

Losartan

| Nebenwirkung | Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Indikation | | | Andere Erfahrungen nach Markteinführung |
|---|---|--------------------------------|---|---|
| | Hypertonie-Patienten mit links-ventrikulärer Hypertrophie | Chronische Herzinsuffizienz | Hypertonie und Typ-2- Diabetes mellitus mit renaler Beteiligung | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | | |
| Anämie | | häufig | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Thrombozytopenie | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | | |
| Überempfindlichkeitsreaktionen, anaphylaktische Reaktionen, Angioödem* und Vaskulitis** | | | | selten |
| Psychiatrische Erkrankungen | | | | |
| Depression | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen des Nervensystems | | | | |
| Schwindel | häufig | häufig | häufig | |
| Kopfschmerzen | | gelegentlich | | |
| Parästhesien | | selten | | |
| Migräne | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Dysgeusie | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | | |
| Vertigo | häufig | | | |
| Tinnitus | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Herzerkrankungen | | | | |
| Synkope | | selten | | |
| Vorhofflimmern | | selten | | |
| Gefäßerkrankungen | | | | |
| (Orthostatische) Hypotonie (einschließlich dosisabhängiger orthostatischer Effekte) | | häufig | häufig | |
| Zerebraler Insult | | selten | | |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | | |
| Dyspnoe | | gelegentlich | | |
| Husten | | gelegentlich | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | | | |
| Durchfall | | gelegentlich | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Übelkeit | | gelegentlich | | |
| Erbrechen | | gelegentlich | | |
| Leber- und Gallenerkrankungen | | | | |
| Pankreatitis | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Hepatitis | | | | selten |
| Leberfunktionsstörungen | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | | | |
| Urtikaria | | gelegentlich | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Pruritus | | gelegentlich | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Hautausschlag | | gelegentlich | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Photosensitivität | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen | | | | |
| Myalgie | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Arthralgie | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Rhabdomyolyse | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | | | | |
| Nierenfunktionsstörungen | | häufig | | |
| Nierenversagen | | häufig | | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | | | | |
| Erektile Dysfunktion/Impotenz | | | | Häufigkeit nicht bekannt |

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

| Nebenwirkung | Häufigkeit der Nebenwirkungen nach Indikation | | | Andere |
|---|---|-----------------------------|--|--------------------------|
| | Hypertonie-Patienten mit links-ventrikulärer Hypertrophie | Chronische Herzinsuffizienz | Hypertonie und Typ-2-Diabetes mellitus mit renaler Beteiligung | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | | | | |
| Asthenie | häufig | gelegentlich | häufig | |
| Müdigkeit | häufig | gelegentlich | häufig | |
| Unwohlsein | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Untersuchungen | | | | |
| Hyperkaliämie | | gelegentlich [†] | häufig [‡] | |
| Erhöhungen des Harnstoffs im Blut, des Serum-Kreatinins und des Serum-Kaliums | | häufig | | |
| Hyponatriämie | | | | Häufigkeit nicht bekannt |
| Hypoglykämie | | | häufig | |

* Einschließlich Schwellung von Larynx, Glottis, Gesicht, Lippen, Pharynx und/oder Zunge (mit nachfolgender Atemwegsobstruktion); bei einigen dieser Patienten wurde über ein Angioödem in der Vorgeschichte in Verbindung mit der Gabe anderer Arzneimittel einschließlich ACE-Hemmern berichtet

** Einschließlich Purpura Schoenlein-Henoch

|| Besonders bei Patienten mit intravasalem Flüssigkeitsverlust, z. B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz oder unter Behandlung mit hochdosierten Diuretika

† Häufig bei Patienten, die 150 mg Losartan anstatt 50 mg Losartan bekamen

‡ In einer klinischen Studie, die mit Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus und einer Nephropathie durchgeführt wurde, entwickelten 9,9% der mit Losartan-Tabletten behandelten Patienten und 3,4% der Patienten unter Placebo eine Hyperkaliämie > 5,5 mmol/l

stiegs bleiben die antihypertensive Wirkung und die Suppression der Plasma-Aldosteron-Konzentration erhalten, was auf eine effektive Angiotensin-II-Rezeptor-Blockade hinweist. Nach Absetzen von Losartan sanken die PRA- und Angiotensin-II-Werte binnen drei Tagen auf die Ausgangswerte.

Sowohl Losartan als auch sein aktiver Hauptmetabolit haben eine viel größere Affinität für den AT₁-Rezeptor als für den AT₂-Rezeptor. Der aktive Metabolit ist 10- bis 40-fach wirksamer auf Gewichtsbasis als Losartan.

Hypertoniestudien

In kontrollierten klinischen Studien reduzierte die einmal tägliche Gabe von Losartan bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer essenzieller Hypertonie statistisch signifikant den systolischen und diastolischen Blutdruck. Messungen der Blutdruckwerte 24 Stunden nach der Einnahme im Vergleich zu 5–6 Stunden nach der Einnahme zeigten eine Blutdrucksenkung über 24 Stunden; der zirkadiane Rhythmus blieb erhalten. Die Blutdrucksenkung am Ende des Dosierungsintervalls betrug etwa 70–80% des Effekts, der 5–6 Stunden nach der Gabe zu sehen war.

Absetzen von Losartan führte bei Hypertonikern nicht zu einem abrupten Blutdruckanstieg (Rebound). Trotz der deutlichen Blutdrucksenkung zeigte Losartan keine klinisch signifikanten Auswirkungen auf die Herzfrequenz.

Losartan ist bei Männern ebenso wirksam wie bei Frauen, bei jüngeren Hypertonikern (unter 65 Jahren) ebenso wie bei älteren.

LIFE-Studie

Die Losartan-Interventionsstudie zur Endpunktreduktion bei Hypertonie (Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension, LIFE) war eine randomisierte, dreifach-verblindete und aktiv-kontrollierte Studie mit 9.193 Hypertonikern zwischen 55 und 80 Jahren mit EKG-dokumentierter

linksventrikulärer Hypertrophie. Die Patienten erhielten zu Beginn randomisiert entweder Losartan 50 mg oder Atenolol 50 mg einmal täglich. Wenn der Zielblutdruck (< 140/90 mmHg) nicht erreicht wurde, wurde zunächst Hydrochlorothiazid (12,5 mg) zugegeben und dann gegebenenfalls die Losartan- oder Atenolol-Dosis auf 100 mg einmal täglich erhöht. Falls notwendig, wurden andere Antihypertensiva (nicht jedoch ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten oder Betablocker) in beiden Gruppen zusätzlich gegeben, um das Ziel einer vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks in beiden Gruppen zu erreichen. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug 4,8 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Kombination aus kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität gemessen als Reduktion der kombinierten Inzidenz von kardiovaskulärem Tod, Schlaganfall und Myokardinfarkt. In beiden Behandlungsgruppen kam es zu einer signifikanten, vergleichbaren Erniedrigung des Blutdrucks. Die Behandlung mit Losartan führte im Vergleich zu Atenolol zu einer Risikoreduktion um 13,0% (p = 0,021, 95% Konfidenzintervall 0,77–0,98) in Bezug auf den primären zusammengesetzten Endpunkt. Dies war hauptsächlich auf die Senkung der Schlaganfallsrate zurückzuführen. Die Behandlung mit Losartan senkte das relative Risiko für einen Schlaganfall um 25% (p = 0,001, 95% Konfidenzintervall 0,63–0,89) im Vergleich zu Atenolol. Die Rate der Inzidenz kardiovaskulärer Todesfälle und Myokardinfarkte unterschied sich nicht signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

Ethnische Zugehörigkeit

In der LIFE-Studie hatten die mit Losartan behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe ein höheres Risiko, den primären zusammengesetzten Endpunkt, d. h. ein kardio-

vaskuläres Ereignis (z. B. Herzinfarkt, kardiovaskulärer Tod) und insbesondere Schlaganfall, zu erleiden, als die mit Atenolol behandelten Patienten schwarzer Hautfarbe. Daher treffen die in der LIFE-Studie beobachteten Ergebnisse von Losartan im Vergleich zu Atenolol bezüglich kardiovaskulärer Morbidität/Mortalität nicht für Patienten mit schwarzer Hautfarbe zu, die an Bluthochdruck und linksventrikulärer Hypertrophie leiden.

Duale Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS)

In zwei großen randomisierten, kontrollierten Studien („ONTARGET“ [ONgoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial] und „VA NEPHRON-D“ [The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes]) wurde die gleichzeitige Anwendung eines ACE-Hemmers mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten untersucht. Die „ONTARGET“-Studie wurde bei Patienten mit einer kardiovaskulären oder einer zerebrovaskulären Erkrankung in der Vorgeschichte oder mit Diabetes mellitus Typ 2 mit nachgewiesenen Endorganschäden durchgeführt. Die „VA NEPHRON-D“-Studie wurde bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und diabetischer Nephropathie durchgeführt.

Diese Studien zeigten keinen signifikanten vorteilhaften Effekt auf renale und/oder kardiovaskuläre Endpunkte und Mortalität, während ein höheres Risiko für Hyperkaliämie, akute Nierenschädigung und/oder Hypotonie im Vergleich zur Monotherapie beobachtet wurde. Aufgrund vergleichbarer pharmakodynamischer Eigenschaften sind diese Ergebnisse auch auf andere ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten übertragbar.

Aus diesem Grund sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit diabetischer Nephropathie nicht gleichzeitig angewendet werden.

In der „ALTIITUDE“-Studie (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) wurde untersucht, ob die Anwendung von Aliskiren zusätzlich zu einer Standardtherapie mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 sowie chronischer Nierenerkrankung und/oder kardiovaskulärer Erkrankung einen Zusatznutzen hat. Die Studie wurde wegen eines erhöhten Risikos unerwünschter Ereignisse vorzeitig beendet. Sowohl kardiovaskuläre Todesfälle als auch Schlaganfälle traten in der Aliskiren-Gruppe numerisch häufiger auf als in der Placebogruppe, ebenso unerwünschte Ereignisse und besondere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (Hyperkaliämie, Hypotonie, Nierenfunktionsstörung).

Amlodipin

Amlodipin ist ein Calciumantagonist vom Dihydropyridintyp, der den Einstrom von Calciumionen in die Herzmuskelzellen und glatten Gefäßmuskelzellen hemmt (Blockade der langsamen Calciumkanäle; Calciumkanalblocker).

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 zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks im Liegen und im Stehen über 24 Stunden. Aufgrund des langsamen Wirkungseintritts ist bei Amlodipingabe nicht mit akutem Blutdruckabfall zu rechnen.

Bei Patienten mit Angina pectoris bewirkt die einmal tägliche Gabe von Amlodipin eine Erhöhung der Belastungsdauer, eine Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten der Beschwerden sowie der Zeit bis zur ST-Strecken-Senkung um 1 mm sowie 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, placebo-kontrollierten Multizenterstudie mit 1.997 Patienten (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis – CAMELOT) wurde

die Wirkung von Amlodipin auf die Verhinderung klinischer Ereignisse bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit überprüft. Über 2 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 Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Statinen, Betablockern, Diuretika oder Acetylsalicylsäure. 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.

Anwendung bei Patienten mit Hypertonie

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 (Calciumkanalblocker) 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 Hypertonie-Patienten 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 (> 6 Monate vor Einschluss in die Studie) bzw. eine andere nachgewiesene atherosklerotische Herz-Kreislauf-Erkrankung (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 Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie ergab sich hinsichtlich des primären Endpunkts kein signifikanter Unterschied: RR 0,98; 95 %-KI (0,90–1,07) p = 0,65. Bei den sekundären Endpunkten war die Häufigkeit von Herzinsuffizienz (Bestandteil eines zusammengesetzten kardiovaskulären Endpunkts) in der Amlodipintherapie im Vergleich mit der Chlortalidongruppe signifikant höher (10,2 % vs. 7,7 %; RR 1,38; 95 %-KI [1,25–1,52] p < 0,001). Bei der Gesamtmortalität gab es jedoch zwischen der Amlodipintherapie und der Chlortalidontherapie keine signifikanten Unterschiede: RR 0,96; 95 %-KI [0,89–1,02] p = 0,2.

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 Amlodipin. Messparameter waren Belastbarkeit, linksventrikuläre Ejektionsfraktion und klinische Symptomatik.

Eine placebo-kontrollierte Studie (PRAISE) zur Untersuchung von Patienten mit Herz-

Tabelle 1. Häufigkeit signifikanter klinischer Ergebnisse in CAMELOT

| Ergebnisse | Kardiovaskuläre Ereignisse, Anzahl (%) | | | Amlodipin vs. Placebo | |
|--|--|------------|------------|------------------------|--------|
| | Amlodipin | Placebo | Enalapril | Hazard Ratio (95 % KI) | P-Wert |
| Primärer Endpunkt | | | | | |
| unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54–0,88) | 0,003 |
| Einzelne Ereignisse | | | | | |
| Revaskularisation der Koronararterien | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54–0,98) | 0,03 |
| Krankenhauseinweisung wegen Angina pectoris | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41–0,82) | 0,002 |
| Nicht tödlicher Myokardinfarkt | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37–1,46) | 0,37 |
| Apoplex oder transiente ischämische Attacke | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19–1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskulärer Tod | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 (0,48–12,7) | 0,27 |
| Krankenhauseinweisung wegen Herzinsuffizienz | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14–2,47) | 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 (0,50–13,4) | 0,24 |

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall

insuffizienz der NYHA-Stadien III bis IV, die mit Digoxin, Diuretika und ACE-Hemmern behandelt wurden, zeigte, dass Amlodipin zu keiner Erhöhung des Mortalitätsrisikos oder der kombinierten Mortalität und Morbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte.

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Losartan

Nach oraler Einnahme wird Losartan gut resorbiert und unterliegt einem First-Pass-Metabolismus. Es werden ein aktiver Carboxylsäure-Metabolit und weitere inaktive Metaboliten gebildet. Die systemische Bioverfügbarkeit von Losartan Tabletten beträgt ca. 33%. Mittlere maximale Plasmakonzentrationen von Losartan werden in einer Stunde, des aktiven Metaboliten in 3–4 Stunden erreicht.

Amlodipin

Nach Einnahme therapeutischer Dosen wird Amlodipin gut resorbiert, wobei Spitzenkonzentrationen 6 bis 12 Stunden nach Einnahme erreicht werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beim Menschen beträgt etwa 64 bis 80%.

Die Bioverfügbarkeit von Amlodipin ist unabhängig von der Nahrungsaufnahme.

Verteilung

Losartan

Losartan und sein aktiver Metabolit sind zu $\geq 99\%$ eiweißgebunden, primär an Albumin. Das Verteilungsvolumen von Losartan beträgt 34 Liter.

Amlodipin

Das Verteilungsvolumen beträgt etwa 21 l/kg. *In vitro* konnte gezeigt werden, dass etwa 97,5% des zirkulierenden Amlodipin an Plasmaeiweiße gebunden sind.

Biotransformation

Losartan

Etwa 14% einer intravenös oder oral verabreichten Dosis von Losartan werden zu seinem aktiven Metaboliten umgewandelt. Die Untersuchungen mit ¹⁴C-markiertem Losartan-Kalium zeigten nach oraler und intravenöser Gabe, dass die zirkulierende Radioaktivität im Plasma vorwiegend Losartan und seinem aktiven Metaboliten zuzuschreiben ist. Bei etwa 1% der untersuchten Probanden war eine geringe Konversion von Losartan in seinen aktiven Metaboliten festzustellen.

Zusätzlich zum aktiven Metaboliten werden inaktive Metaboliten gebildet.

Amlodipin

Amlodipin wird in der Leber größtenteils zu inaktiven Metaboliten verstoffwechselt.

Elimination

Losartan

Die Plasma-Clearance von Losartan bzw. seines aktiven Metaboliten beträgt etwa 600 ml/min bzw. 50 ml/min. Die Werte für die renale Clearance liegen bei etwa 74 ml/min (Losartan) und 26 ml/min (aktiver Metabolit). Nach oraler Einnahme werden etwa 4% der Dosis unverändert mit dem Urin ausgeschieden, etwa 6% der Dosis erscheinen im Urin als aktiver Metabolit. Bis zu oralen Dosen von 200 mg Losartan-Kalium pro Tag ist die Pharmakokinetik von Losartan und dem aktiven Metaboliten linear.

Nach oraler Einnahme verlaufen die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten polyexponentiell mit einer terminalen Halbwertszeit von ca. 2 Stunden bzw. 6–9 Stunden. Bei einer Dosierung mit 100 mg einmal täglich akkumulieren weder Losartan noch sein aktiver Metabolit signifikant im Plasma.

Die Ausscheidung von Losartan und seinen Metaboliten erfolgt biliär und renal.

Nach oraler/intravenöser Gabe von ¹⁴C-markiertem Losartan werden beim Menschen etwa 35%/43% der Radioaktivität im Urin und 58%/50% in den Faeces gefunden.

Amlodipin

Die terminale Plasmahalbwertszeit beträgt 35 bis 50 Stunden und ermöglicht eine einmal tägliche Dosierung. Im Urin werden 10% der Substanz unverändert sowie 60% der Metaboliten ausgeschieden.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Losartan

Die Plasmakonzentrationen von Losartan sind bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance über 10 ml/min unverändert. Im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion ist bei Hämodialysepatienten die AUC für Losartan etwa 2-fach höher.

Die Plasmakonzentrationen des aktiven Metaboliten sind bei Patienten mit Nierenfunktionseinschränkung ebenso wie bei Hämodialysepatienten unverändert.

Weder Losartan noch der aktive Metabolit können durch Hämodialyse entfernt werden.

Amlodipin

10% der Muttersubstanz werden unverändert im Urin ausgeschieden. Zwischen dem Grad der Nierenfunktionseinschränkung und den Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Amlodipin besteht keine Korrelation. Amlodipin ist nicht dialysierbar.

Eingeschränkte Leberfunktion

Losartan

Bei Patienten mit leichter bis mäßiger alkoholinduzierter Leberzirrhose waren die Plasmaspiegel von Losartan und seines aktiven Metaboliten nach oraler Gabe 5-fach bzw. 1,7-fach höher als bei jungen männlichen Probanden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Amlodipin

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.

Geschlecht

Losartan

Bei Frauen mit Hypertonie waren die Plasmaspiegel von Losartan bis zu 2-fach höher als bei Männern mit Hypertonie, während die Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten bei Männern und Frauen nicht unterschiedlich waren.

Ältere Patienten

Losartan

Bei älteren Hypertonikern waren die Plasmakonzentrationen von Losartan und seines aktiven Metaboliten nicht wesentlich unterschiedlich zu jenen, die bei jungen Hypertonikern beobachtet wurden.

Amlodipin

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 „Fläche unter der Kurve“ (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 (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Amlodipin

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/m²) 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 Spermiendichte und eine Verringerung reifer Spermiden und Sertoli-Zellen gefunden.

Kanzerogenität, Mutagenität

Bei Ratten und Mäusen, die über 2 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 klinischen Maximaldosis von 10 mg beim Menschen, bezogen auf mg/m²) 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 Chromosomenniveau.

* ausgehend von einem 50 kg schweren Patienten

Losartan

Die präklinischen Studien, einschließlich konventioneller Studien zur allgemeinen Pharmakologie, zur Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. In Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe induzierte die Verabreichung von Losartan eine Abnahme der roten Blutzellparameter (Erythrozyten, Hämoglobin, Hämatokrit), einen Anstieg des Harnstoff-Stickstoffs im Serum sowie gelegentliche Erhöhungen des Serumkreatinins, eine Abnahme im Herzgewicht (ohne histologisches Korrelat) und gastrointestinale Veränderungen (Schleimhautläsionen, Ulzera, Erosionen, Hämorrhagien). Wie bei anderen Substanzen, die das Renin-Angiotensin-System direkt beeinflussen, wurde bei Losartan die Induktion von unerwünschten Wirkungen auf die späte fetale Entwicklung, die zu fetalem Tod und Missbildungen führen, gezeigt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Cellulosepulver
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3000
Talkum
Eisen(III)-oxid (E172)*
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E172)**

* enthalten in 50 mg/5 mg, 50 mg/10 mg und 100 mg/5 mg Filmtabletten

** enthalten in 50 mg/5 mg und 100 mg/10 mg Filmtabletten

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Bliester (OPA/Al/PVC-Folie, Alu-Folie): 10, 28, 30, 56, 60, 84, 90 und 100 Filmtabletten, in einer Faltschachtel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNGEN

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slowenien

Mitvertrieb:

APONTIS PHARMA Deutschland GmbH & Co. KG
Alfred-Nobel-Straße 10
40789 Monheim
Telefon: (02173) 8955-4949
Telefax: (02173) 8955-4941

8. ZULASSUNGSNUMMERN

LosAmlo 50 mg/5 mg Filmtabletten:
92515.00.00

LosAmlo 50 mg/10 mg Filmtabletten:
92516.00.00

LosAmlo 100 mg/5 mg Filmtabletten:
92517.00.00

LosAmlo 100 mg/10 mg Filmtabletten:
92518.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassungen:
06. Juli 2016

Datum der Verlängerung der Zulassungen:
19. August 2021

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Dieses Arzneimittel enthält eine Zubereitung aus Stoffen, deren Wirkung (ggf. spezielle Anwendungsgebiete) in der medizinischen Wissenschaft noch nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt