

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodigamma 5 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged ümarad tabletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon.

Krooniline stabiilne stenokardia.

Vasospastiline (Prinzmetal'i) stenokardia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Nii hüpertensiooni kui ka stenokardia ravis on tavaline algannus 5 mg Amlodigamma't üks kord ööpäevas, mida võib vastavalt konkreetse patsiendi ravivastusele suurendada maksimaalse annuseni 10 mg.

Amlodigamma't on hüpertensiooniga patsientidel kasutatud kombineeritult tiasiiddiureetikumi, alfablokaatori, beetablokaatori või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga. Stenokardia ravis võib Amlodigamma't kasutada monoterapijana või kombineeritult teiste stenokardiavastaste ravimitega, kui patsiendi stenokardia ei allu ravile nitraatide ja/või beetablokaatori piisavate annustega.

Samaaegsel manustamisel tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga ei ole Amlodigamma annust vaja kohandada.

Patsientide erirühmad

Eakad

Amlodigamma võrdsed annused on nii eakatel kui noortel ühtviisi hästi talutavad. Eakatele on soovitatavad tavalised annused, kuid annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Puuduvad annustamissoovitused kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele; seetõttu tuleb annuste määramisel olla ettevaatlik ja alustada annustamisvahemiku väiksematest väärtustest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Amlodipiini farmakokineetikat raske maksakahjustusega patsientidel ei ole uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb alustada amlodipiini väikseimast annusest, suurendades seda aeglaselt.

Neerukahjustus

Amlodipiini plasmakontsentratsioonide muutused ei korreleeru neerukahjustuse astmega, mistõttu soovitatakse tavalisi annuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

Lapsed

6...17-aastased hüpertensiooniga lapsed ja noorukid

6...17-aastastele pediatrilistele patsientidele on soovitatav antihüpertensiivne suukaudne annus 2,5 mg üks kord ööpäevas algannusena, mida võib suurendada kuni 5 mg-ni üks kord ööpäevas, juhul kui 4 nädala pärast ei ole saavutatud soovitud ravitoimet. Suuremaid annuseid kui 5 mg ööpäevas ei ole pediatrilistel patsientidel uuritud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Selle ravimpreparaadiga ei ole võimalik manustada amlodipiini annust 2,5 mg.

Alla 6-aastased lapsed

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tablett suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus amlodipiini, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.
- raske hüpotensioon.
- šokk, sh kardiogeenne šokk.
- vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordi stenoos).
- ägeda müokardiinfarkti järgselt tekkinud hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, kus osalesid raske südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA III ja IV aste), oli kopsuturse esinemissagedus amlodipiiniga ravitute rühmas suurem kui platseebot saanutel (vt lõik 5.1). Kui patsiendil esineb südame paispuudulikkus, tuleb kaltsiumikanali blokaatorite, sh amlodipiini kasutamisel olla ettevaatlik, sest need ravimid võivad suurendada edaspidist suremust ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel antud. Seetõttu tuleb amlodipiinravi alustada annusevahemiku kõige väiksemate annustega ning rakendada ettevaatust nii ravi alustamisel kui annuste suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse aeglane suurendamine koos patsiendi hoolika jälgimisega.

Eakad patsiendid

Eakatel patsientidel tuleb annuseid suurendada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Neerupuudulikkusega patsiendid

Neerupuudulikkusega patsientidele võib anda amlodipiini tavalistes annustes. Amlodipiini taseme muutused plasmas ei korreleeru neerukahjustuste astmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: Amlodipiini samaaegsel kasutamisel koos mõõduka või tugeva CYP3A4 inhibiitoriga (proteasi inhibiitorid, asoolitüüpi seenevastased ained, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil ja diltiaseem) võivad olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile. Sellised FK variatsioonid võivad eakatel olla kliiniliselt rohkem väljendunud. Seega võib olla vajalik patsiendi kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine .

CYP3A4 indutseerijad: Puudub teave CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiini ja liht-naistepuna) toime kohta amlodipiinile. Samaaegne manustamine võib viia amlodipiini plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Amlodipiini ja CYP3A4 indutseerijaid koos manustades tuleb olla ettevaatlik.

Amlodipiini ei ole soovitatav manustada koos greibiga või greibimahlaga, sest mõnedel patsientidel võib see suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel tugevneb vererõhku langetav toime.

Dantroleen (infusioon): Loomadel on pärast verapamiili manustamist koos intravenoosse dantroleeniga tekkinud hüperkaleemiast tingitud letaalne vatsakeste fibrillatsioon ja kardiovaskulaarne kollaps. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatorite, nt amlodipiini samaaegset manustamist maliigse hüpertermia ravi saavatele või maliigsele hüpertermiale kalduvatele patsientidele.

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiin võib tugevdada teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku alandavat toimet.

Kliinilistes koostoimeuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastatiini, digoksiini, etanooli (alkoholi), varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

Simvastatiin: Korduv 10 mg amlodipiini manustamine samaaegselt 80 mg simvastatiiniga põhjustas 77%-lise simvastatiini ekspositsiooni suurenemise võrrelduna simvastatiini manustamisega üksinda. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini kasutamise ohutus inimese rasedusele ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste puhul reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Amlodipiini kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult siis kui ei ole ohutumalt võimalust ja kui haigus ise kujutab suuremat ohtu ema ja loote elule.

Imetamine

Ei ole teada kas amlodipiin eritub rinnapiima. Ravi jätkamise/katkestamise või rinnaga toitmise jätkamise/katkestamise otsustamisel tuleks lähtuda rinnaga toitmise kasust lapsele ja ravi jätkamise kasust emale.

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosoidide peaosas. Amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Ühes uuringus rottidel leiti kõrvaltoimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiinil võib olla kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui patsiendil esinevad ravimi manustamise tagajärjel pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus olla vähenenud. Ettevaatus on soovitatav eeskätt ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks ravi ajal on somnolentsus, pearinglus, peavalu, palpitatsioonid, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigete turse, ödeem ja väsimus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Amlodipiini kasutamisel on esinenud järgnevaid kõrvaltoimed, mille esinemissagedused on defineeritud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduste rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Väga harv	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Väga harv	Allergilised reaktsioonid
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Väga harv	Hüperglükeemia
<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Aeg-ajalt	Unetus, meeleoluhäired (sealhulgas ärevus), depressioon
	Harv	Segasusseisund
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesiad
	Väga harv	Hüpertooniam, perifeerne neuropaatia
<i>Silma kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sealhulgas diploopia)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Aeg-ajalt	Südamepekslemine
	Väga harv	Müokardiinfarkt, arütmia (kaasa arvatud bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt	Düspnoe, nohu
	Väga harv	Kõha
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, düspepsia, seedehäired (sealhulgas kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*
<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused,

		hüperhidroos, pruritus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, nõgestõbi, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgusülitundlikkus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Pahkluu turse
	Aeg-ajalt	Liigesvalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Sage	Tursed, väsimus
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, asteenia, valu, halb enesetunne
<i>Uuringud</i>	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

*enamasti seotud kolestaasiga

Erandjuhtudel on teatatud ekstrapüramidaalsest sündroomist.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kogemused tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid

Teadaolevate andmete kohaselt võib üleannustamine põhjustada ulatuslikku perifeerset vasodilatatsiooni ja reflektorset tahhükardiat. Teatatud on väljendunud ja tõenäoliselt pikaajalisest süsteemsest hüpotensioonist, kaasa arvatud surmaga lõppevast šokist.

Ravi

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset südame-veresoonkonda toetavat ravi, kusjuures tuleb pidevalt jälgida südame- ja hingamisfunktsiooni, asetada jäsemed kõrgemale ning hinnata tsirkuleeriva vedeliku mahtu ja uriini hulka.

Veresoonkonna toonuse ja vererõhu taastamisel võib kasu olla vasokonstriktorite manustamisest, kui nende kasutamine ei ole vastunäidustatud. Intravenoosse kaltsiumglükonaadi manustamine võib soodustada kaltsiumikanalite blokaadist tingitud toimete pöördumist.

Mõnel juhul võib abi olla maoloputusest. Uuringud tervetel vabatahtlikel on näidanud, et manustades aktiivsütt kuni kaks tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist, väheneb amlodipiini imendumiskiirus.

Kuna amlodipiin seondub suures osas valkudega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kaltsiumikanali blokaatorid, peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid.

ATC-kood: C08CA01.

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiiooni sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator e kaltsiumiiooni antagonist), mis pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame- ja silelihasrakkudesse.

Amlodipiini hüpertensioonivastane toime seisneb otseses lõõgastavas toimes veresoonte silelihastele. Amlodipiini stenokardiavastase toime täpne mehhanism ei ole täielikult teada, kuid amlodipiin vähendab üldist isheemilist koormust kahel järgmisel viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades nii üldist perifeerset vastupanu (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuna südame rütm jääb muutumatuks, vähendab selline südame koormuse langus südamelihase energiakulu ja hapnikuvajadust.

2. Amlodipiini toimemehhanism seisneb arvatavasti ka südame peamiste pärgarterite ja -arterioidide laiendamises nii normaalsetes kui isheemilistes piirkondades. Selline laienemine parandab südamelihase hapnikuvarustust südame pärgarterite spasmiga (Prinzmetal'i e variantstenokardiaga) patsientidel.

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab üks kord ööpäevas manustatud ravim vererõhku nii püstises asendis kui ka pikali olles kliiniliselt olulisel määral 24 tunniks. Kuna toime algus on aeglane, ei kaasne amlodipiini manustamisega ägedat hüpotensiooni.

Stenokardiaga patsientidel pikendab amlodipiini manustamine üks kord ööpäevas üldist füüsilise koormuse taluvuse aega (stenokardiahoo alguseni) ja ST-segmendi 1 mm depressiooni aega, vähendades nii stenokardiahoo sagedust kui ka gütserültrinitraadi kasutamist.

Amlodipiiniga ei kaasne mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasma lipiidisisalduses ja seda saab kasutada astma, diabeedi või podagra patsientidel.

Kasutamine südame koronaartõvega (CAD) patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste tüsistuste ennetamisel pärgarterite haigusega (CAD) patsientidel hinnati sõltumatus mitmekeskuselises juhuvalikuga topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1997 patsiendil (CAMELOT - *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis*). Neist patsientidest 663 said raviks 5...10 mg amlodipiini, 673 patsienti raviti 10...20 mg enalapriiliga ja 655 patsienti raviti platseeboga lisaks standardravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga; ravi kestis 2 aastat. Efektiivsuse võtmetulemused on esitatud tabelis 1. Need tulemused näitavad, et amlodipiinraviga seostus stenokardia tõttu hospitaliseerimiste ja südame pärgarterite haigusega patsientide revaskulariseerimisprotseduuride vähenemine.

Tabel 1. CAMELOT uuringu oluliste kliiniliste tulemite esinemissagedus

Tulemid	<u>Kardiovaskulaarsete tüsistuste määr, arv (%)</u>			<u>Amlodipiin vs. platseebo</u>	
	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskimäär (95% UI)	P väärtus
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarne kõrvaltoime	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	0,003
<u>Üksikkomponendid</u>					
Koronaaride revaskulariseerimine	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54...0,98)	0,03

Hospitaliseerimine stenokardia näidustusel	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41...0,82)	0,002
Mittefataalne MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	0,37
Insult või TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19...1,32)	0,15
Kardiovaskulaarne surm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48...12,7)	0,27
Hospitaliseerimine SPP näidustusel	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14...2,47)	0,46
Elustatud südameseiskus	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Uus perifeerse vaskulaarse haiguse juht	5 (0,8)	2, (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24

Lühendid: SPP - südame paispuudulikkus; UI - usaldusintervall; MI - müokardiinfarkt; TIA - transitoorse isheemia atakk

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja kehalisel koormusel põhinevad kontrollitud kliinilised uuringud NYHA järgi II...IV astme südamepuudulikkusega patsientidel on näidanud, et amlodipiin ei põhjustanud kliinilise seisundi halvenemist, hinnatuna koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ning kliiniliste nähtude ja sümptomite alusel.

Platseebo-kontrollitud uuringus (PRAISE) osalesid NYHA järgi III...IV astme südamepuudulikkusega patsiendid, kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid. Uuringust järeldus, et amlodipiin ei suurenda suremusriski ega südamepuudulikkusest tingitud suremuse ning haigestumuse ühisriski.

Amlodipiini kasutamise pikaajalises platseebo-kontrollitud jätkuuringus (PRAISE 2) NYHA III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid isheemiatõvele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsete uuringute leid ning kellele manustati stabiilseid annuseid AKE inhibiitoreid, digitaalset ja diureetikume, leiti, et amlodipiin ei mõjutanud üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis seostati amlodipiinravi kopsuturse juhtude arvu suurenemisega.

Südameinfarkti ennetamise uuring (ALLHAT)

Uuemate medikamentoosse ravi viiside võrdlemiseks viidi läbi juhuvalikuga topeltpime haigestumuse ja suremuse uuring ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi kaudu südameinfarkti ennetamise uuring): kerge kuni mõõduka hüpertensiooni raviks kasutati esmavaliku ravina 2,5...10 mg amlodipiini ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või 10...40 mg lisinopriili ööpäevas (AKE inhibiitor) võrreldes tiasiiddiureetikum kloortalidooniga annuses 12,5...25 mg ööpäevas.

33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või rohkem randomiseeriti ja neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel esines vähemalt üks täiendav südame isheemiatõve riskitegur, sh varasem müokardiinfarkt või insult (>6 kuud enne uuringusse kaasamist) või mõni muu dokumenteeritud ateroskleroosiline kardiovaskulaarne haigus (keskmiselt 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-kolesterool < 35 mg/dl (11,6%), vasaku vatsakese hüpertroofia, mis oli diagnoositud elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia abil (20,9%), käesolevalt sigaretsuitsetaja (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli koondnäitaja, mis hõlmas fataalset südame isheemiatõbe või mittefataalset müokardiinfarkti. Esmane tulemusnäitaja ei erinenud oluliselt amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul: RM 0,98 95% UI (0,90...1,07) p=0,65. Teiseste tulemusnäitajate osas oli südamepuudulikkuse (kardiovaskulaarse kombineeritud koondtulemusnäitaja osa) esinemissagedus

oluliselt suurem amlodipiini rühmas võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs. 7,7%, RM 1,38, 95% UI [1,25...1,52] $p < 0,001$). Siiski puudus amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul oluline erinevus igal põhjusel suremuse osas. RM 0,96 95% UI [0,89...1,02] $p = 0,20$.

Kasutamine lastel (vanuses 6 aastat või rohkem)

Uuringus, mis hõlmas 268 peamiselt sekundaarse hüpertensiooniga 6...17-aastast last, võrreldi 2,5 mg ja 5 mg amlodipiini annust platseeboga ning leiti, et mõlema annuse korral langes süstoolne vererõhk oluliselt rohkem kui platseebo korral. Erinevus kahe annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajalist toimet kasvamisele, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud. Samuti ei ole tõestatud, et pikaajaline amlodipiinravi lapseas omaks toimet kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel täiskasvanueas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Pärast raviannuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi, saavutades maksimaalse taseme veres 6...12 tundi pärast annustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seondunud plasmavalkudele.

Toit ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Plasma lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ja see on üks kord ööpäevas manustamisel püsiv. Amlodipiin metaboliseerub maksas ulatuslikult, moodustades inaktiivseid metaboliite. 10% eelühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Kasutamine maksakahjustuse korral

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mille tagajärjel pikeneb poolväärtusaeg ja suureneb AUC (ligikaudu 40...60%).

Kasutamine eakatel

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noortel patsientidel sama. Eakatel patsientidel võib kliirens väheneda, põhjustades plasmakontsentratsiooni/aja kõvera aluse pindala (AUC) ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemist. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates uuritud vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

Kasutamine lastel

Populatsiooni farmakokineetiline uuring viidi läbi 74 hüpertensiooniga lapsel vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti vanuses 6...12 aastat ja 28 patsienti vanuses 13...17 aastat), kellele manustati amlodipiini kas üks või kaks korda ööpäevas annuses 1,25 mg kuni 20 mg. 6...12-aastastel lastel ja 13...17-aastastel noorukitel oli tüüpiline oraalne kliirens (CL/F) poistel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ja tüdrukutel vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h. Täheldati ekspositsiooni suurt individuaalset kõikumist. Alla 6-aastaste laste kohta teatatud andmete hulk on piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsooniuuringutes rottidel ja hiirtel on leitud poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikenedamist ja järglaste elulemuse vähenemist annuste juures, mis ületasid ligikaudu 50-kordselt maksimaalset soovitatavat annust inimesel mg/kg alusel.

Kahjulik toime viljakusele

Amlodipiini annused kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne soovitatav annus inimesel 10 mg mg/m² alusel) ei mõjutanud rottide viljakust (isased said ravi 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritumist). Teises uuringus rottidel manustati isastele rottidele 30 päeva jooksul amlodipiinbesilaati annustes, mis olid võrreldavad inimeste annusega mg/kg alusel. Tulemusena vähenes plasmas folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni tase, samuti vähenes sperma tihedus ja küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

Kartsinogeensus, mutageensus

Rottidele ja hiirtele manustati söödaga amlodipiini kahe aasta jooksul. Kontsentratsioonid, mis arvestuslikult andsid ööpäevaseks annusetasemeks 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas, kartsinogeensusel ilminguid ei põhjustanud. Suurim annus (hiirtel sama ja rottidel kahekordne maksimaalne soovitatav kliiniline annus 10 mg mg/m² alusel) oli lähedane maksimaalsele talutavale annusele hiirte puhul, aga mitte rottide puhul.

Mutageensusel uuringutes ei leitud mingeid ravimiga seotud toimeid geeni ega kromosoomi tasandil.

* Aluseks on 50 kg kehakaaluga patsient.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Povidoon K 30
Mikrokristalne tselluloos (E460)
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat (E341)
Krospovidoon
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

PVC/PVDC-alumiinium blisterpakend:
Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

HDPE pudel:
Hoida temperatuuril kuni 25°C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Amlodigamma 5 mg, tabletid
PVC/PVDC-alumiinium blisterpakendid karpides, mis sisaldavad 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100 ja 300 (10 x 30) tabletti.
Snap-tüüpi korgiga HDPE pudelid, mis sisaldavad 100, 300 ja 500 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

527206

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.10.2006
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud detsembris 2014