

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine Teva, 5 mg tabletid
Amlodipine Teva, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

5 mg: Üks tablett sisaldab amlodipiinbesilaati koguses, mis vastab 5 mg amlodipiinile.
10 mg: Üks tablett sisaldab amlodipiinbesilaati koguses, mis vastab 10 mg amlodipiinile.
INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg: ümmargused valged tabletid, diameetriga 8 mm. Üks külg on kergelt nõgus, kuhu on pressitud „A5“ ja poolitusjoon, teine külg on kergelt kumer ja sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

10 mg: ümmargused valged tabletid, diameetriga 11 mm. Üks külg on kergelt nõgus, kuhu on pressitud „A10“ ja poolitusjoon, teine külg on kergelt kumer ja sile.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon.

Krooniline stabiilne stenokardia.

Vasospastiline (Prinzmetali) stenokardia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Nii hüpertensiooni kui ka stenokardia ravi tavaliseks algannuseks 5 mg üks kord ööpäevas, mida võib suurendada maksimaalselt 10 mg-ni, sõltuvalt patsiendi individuaalsest ravivastusest.

Hüpertensiooniga patsientidel on amlodipiini kasutatud koos tiasiiddiureetikumide, alfablokaatorite, beetablokaatorite või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega. Amlodipiini võib stenokardiaga patsientidel kasutada monoteerapiana või kombinatsioonis teiste stenokardiavastaste ravimitega, kui stenokardia ei allu ravile nitraatidega ja/või beetablokaatori piisava annusega.

Samaaegsel manustamisel tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ei ole amlodipiini annust vaja kohandada.

Eripopulatsioonid

Eakad patsiendid

Eakatel ja noorematel patsientidel kasutatavad sarnased amlodipiiniannused on võrdselt hästi talutavad. Eakatele patsientidele on soovitatav tavaline annustamisskeem; kuid annuste suurendamisel on soovitatav rakendada ettevaatust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul puuduvad annustamise soovitused, seetõttu tuleb annuse määramisel olla ettevaatlik ja alustada annustamisvahemiku vähimate annustega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi amlodipiiniga alustada vähimate annustega ja suurendada annust aeglaselt.

Neerukahjustusega patsiendid

Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei korreleeru neerukahjustuse astmega, seetõttu on soovitatav kasutada tavalisi annuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

Lapsed

Hüpertensiooniga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 eluaastat

Soovitatav hüpertensioonivastase ravi suukaudne algannus lastele vanuses 6...17 eluaastat on 2,5 mg üks kord ööpäevas, annust võib suurendada maksimaalselt 5 mg-ni üks kord ööpäevas, kui 4-nädalase raviga pole piisavat vererõhu langust saavutatud. Lastel ei ole uuritud suuremaid annuseid kui 5 mg ööpäevas (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Alla 6-aastased lapsed

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tablett suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- ülitundlikkus amlodipiini, teiste dihidropüridiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes
- raske hüpotensioon
- šokk (sh kardiogeenne šokk)
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raskekujuline aordi stenoos)
- ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajaline platseebokontrolliga uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel oli kopsuturse esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga suurenenud (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid (sh amlodipiin) kasutada ettevaatusega, sest need ravimid võivad suurendada edaspidiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja surma riski.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini lõplik poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtus suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada annustamisvahemiku vähimate annustega ja rakendada ettevaatust nii ravi alustamisel kui annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglane annuse suurendamine koos hoolika jälgimisega.

Kasutamine eakatel patsientidel

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

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

Sellistele patsientidele võib amlodipiini manustada tavalises annuses. Amlodipiini kontsentratsiooni muutus plasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võivad olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla enam väljendunud eakatel patsientidel. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerivad ained: puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna-ürt) samaaegsel kasutamisel võib amlodipiini kontsentratsioon plasmas olla väiksem. Amlodipiini tuleb koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

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

Dantroleen (infusioon): loomadel on pärast verapamiili manustamist koos intravenoosse dantroleeniga täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmavat ventrikulaarset fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav, et maliigse hüpertermia eelsoodumusega patsientidel ja maliigse hüpertermia ravi ajal hoidutakse kaltsiumikanali blokaatorite, nt amlodipiini samaaegsest manustamisest.

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet.

Kliinilistes koostoimeuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

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

Amlodipiini manustamine raseduse ajal on näidustatud üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigus ohustab ema ja loodet rohkem kui ravi amlodipiiniga.

Imetamine

Ei ole teada, kas amlodipiin eritub rinnapiima. Otsus rinnaga toitmise jätkamise/mittejätkamise või amlodipiinravi jätkamise/katkestamise kohta tuleb teha, võrreldes rinnaga toitmisest saadavat kasu lapsele ja amlodipiinravist tulenevat kasu emale.

Fertiilsus

Mõnedel patsientidel, kes said ravi kaltsiumikanali blokaatoritega, on leitud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatooside peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. 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 käsitsemise võimele. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla kahjustunud. Ettevaatus on soovitatav, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Kõrvaltoimed, millest on ravi ajal kõige sagedamini teatatud, on järgmised: unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigete paistetused, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelis

Amlodipiini kasutamisel on täheldatud ja teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, järgmiste esinemissagedustega: 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 ($< 1/10\,000$).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	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	Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia
<i>Silma kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sealhulgas diploopia)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Sage	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	Düsnoe, nohu
	Väga harv	Kõha
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, düspepsia, sooletegevuse muutused (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, liighigistamine, pruritus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödem, multiformne erüteem, nõgestõbi, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödem, fotosensitiivsus

<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.

4.9 Üleannustamine

Inimestel on amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta piiratud kogemus.

Sümptomid:

Senistel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini (sealhulgas), mis on lõppenud surmaga.

Ravi:

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset südameveresoonekonda toetavat ravi, sealhulgas südame- ja hingamisfunktsiooni regulaarset jälgimist, jäsemete ülestõstmist ning ringleva vere mahu ja uriinikoguse jälgimist.

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamisel võib osutada kasulikuks vasokonstriktori manustamine, eeldusel, et selle kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kaltsiumikanali blokaadi toimetega ümberpööramiseks võib kasulikuks osutada kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine.

Mõnedel juhtudel võib olla kasu maoloputusest. Näidati, et tervetel vabatahtlikel vähendas aktiveeritud söe manustamine 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist amlodipiini imendumiskiirust.

Kuna amlodipiin seondub tugevalt plasmavalkudega, on dialüüsi toime tõenäoliselt vähene.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumikanali blokaatorid, peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid, dihidropüridiini derivaadid

ATC kood: C08CA01

Amlodipiin on dihidropüridiiniinide rühma kuuluv kaltsiumiooni antagonist (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiiooni sissevoolu inhibiitor), mis inhibeerib kaltsiumiooni transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toime tulemus.

Täpne mehhanism, mis võimaldab amlodipiinil vähendada stenokardiat, ei ole lõplikult selge, kuid amlodipiin vähendab üldist isheemilist koormust kahe järgneva mehhanismi abil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ja seega vähendab üldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuna südame löögisagedus jääb stabiilseks, toob selline südamekoormuse vähendamine kaasa nii energiatarbimise vähenemise kui ka müokardi väiksema hapnikuvajaduse.
2. Amlodipiini toimemehhanismi on kaasatud tõenäoliselt ka peamiste pärgarterite ja -arterioolide laienemine nii tervetes kui isheemilistes südame osades. See dilatatsioon suurendab müokardi hapnikutagavara südame pärgarterite spasmiga (Prinzmetal'i või muu stenokardiaga) patsientidel.

Hüpertensiooniga patsientidele toob ravimi üks kord ööpäevas annustamine kaasa kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui püstises asendis 24 tunniks. Kuna toime algus on aeglane, ei kaasne amlodipiini manustamisega ägedat hüpertensiooni.

Stenokardiaga patsientidel suurendab amlodipiini üks kord ööpäevas manustamine üldist koormustaluvust, pikendab aega stenokardia tekkeni ja 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeni ja vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserültrinitraadi tablettide kasutamist.

Amlodipiini ei ole seostatud ühegi metaboolse kõrvaltoimega ega plasma lipiididesisalduse muutustega ja see sobib kasutamiseks astma, suhkurtõve ja podagra patsientidel.

Kasutamine südamepärgarteritõvega patsientidel (coronary artery disease, CAD)

Amlodipiini efektiivsust südame pärgarteritõvega (CAD) patsientidel kliiniliste tüsistuste ärahoidmisel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises juhuvalikuga topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus 1997 patsiendil (*Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)*). Neist patsientidest 663 said raviks amlodipiini annuses 5...10 mg, 673 patsienti said raviks enalapriili annuses 10...20 mg ja 655 patsienti said platseebot, seda lisaks standardravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga, kusjuures ravi kestis 2 aastat. Efektiivsuse võtmetulemused on esitatud tabelis 1. Tulemustest selgub, et CAD patsientide amlodipiinraviga kaasnes vähem hospitaliseerimisi stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride näidustusel.

Tabel 1. CAMELOT uuringu oluliste kliiniliste tulemite esinemissagedus

Tulemid	Kardiovaskulaarsete tüsistuste määr, arv (%)			Amlodipiin vs. platseebo	
	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskimäär (95% UI)	P väärtus
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	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 tõttu	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 CHF tõttu	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14...2,47)	0,46
Elustamine südameseiskuse tõttu	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Uus perifeerne vaskulaarne haigus	5 (0,8)	2, (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24

Lühendid: CHF - südame paispuudulikkus; UI - usaldusintervall; MI - müokardiinfarkt; TIA - transitoorne ajuisheemia.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide koormustaluvuse kliinilised uuringud näitasid, et amlodipiin ei vii koormustaluvuse kliinilise halvenemiseni, mõõdetuna koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliiniliste sümptomite alusel.

Platseebokontrollitud uuring (PRAISE), mis kavandati NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide uurimiseks, kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, näitas, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega patsientidel suremuse riski ega kombineeritud suremuse/haigestumise riski.

Amlodipiini kasutamise pikaajases platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid isheemiatõvele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis seostati amlodipiini platseebogrupiga võrreldes kopsuturse esinemise sagenemisega, samas ei kutsunud amlodipiin esile südamepuudulikkuse süvenemist.

Südameinfarkti ennetava ravi uuring (ALLHAT)

Uuemate medikamentoossete raviskeemide võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse/suremuse uuring nimetusega *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), milles kasutati esmavaliku ravimina amlodipiini annuses 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili annuses 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) võrreldes tiasiiddiureetikum kloortalidooniga annuses 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni raviks.

Kokku randomiseeriti ja jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või rohkem. Neil patsientidel oli vähemalt üks täiendav CHD riskitegur, sh varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse dokumenteeritud juht (keskmiselt 51,5%); II tüüpi diabeet (36,1%); HDL-kolesterool < 35 mg/dl (11,6%); vasema vatsakese hüpertroofia, diagnoositud elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia abil (20,9%); käesolevalt sigarettide suitsetaja (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli fataalne CHD või mittefataalne müokardiinfarkt. Amlodipiinipõhise ravi ja kloortalidooni põhise ravi esmased tulemusnäitajad ei erinenud olulisel määral: RR 0,98 95% UI (0,90...1,07) p=0,65. Teiseste tulemusnäitajate seas oli südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) esinemissagedus oluliselt suurem amlodipiini rühmas, võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% UI [1,25...1,52] p<0,001). Kuid puudusid erinevused igal põhjusel suremuse osas amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul. RR 0,96 95% ja UI [0,89...1,02] p=0,20.

Kasutamine lastel (6-aastased ja vanemad)

Amlodipiini 2,5 mg ja 5 mg annuse võrdlevas uuringus platseeboga, milles osales 268 last vanuses 6...17 eluaastat, kellel oli valdavalt sekundaarne hüpertensioon, leiti, et mõlemad amlodipiini annused langetasid süstoolset vererõhku oluliselt enam kui platseebo. Erinevus kahe amlodipiini annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajast mõju laste kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud. Lapseea amlodipiinravi pikaajagne tõhusus kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel hilisemas täiskasvanueas ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine, seonduvus plasmavalkudega:

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

Toit ei muuda amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Plasma eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg varieerub 35-st tunnist 50 tunnini, mis sobib ravimi annustamisega üks kord ööpäevas.

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks, kusjuures 10% ravimist eritub uriinis algühendina ja 60% metaboliitidena.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiendid

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

Kasutamine eakatel

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suureneeda AUC ja poolväärtusaeg. Südamepuudulikkusega patsientidel erinevates uuritud vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga (vt lõik 4.4).

Kasutamine lastel

74-l hüpertensiivsel lapsel vanuses 12 kuud kuni 17 aastat (34 patsienti vanuses 6...12 eluaastat ja 28 patsienti vanuses 13...17 eluaastat) viidi läbi populatsiooni farmakokineetiline uuring amlodipiini annustega vahemikus 1,25 mg kuni 20 mg üks või kaks korda ööpäevas. Lastel vanuses 6...12 eluaastat ja noorukitel vanuses 13...17 eluaastat oli ravimi kliirens suukaudse manustamise järel vastavalt 22,5 l/h ja 27,4 l/h poistel ning vastavalt 16,4 l/h ja 21,3 l/h tüdrukutel. Eri indiviidide vahel täheldati ravimi ekspositsiooni osas suuri erinevusi. Andmed alla 6-aastaste laste kohta on piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsoonitoksilisus

Reproduktsooniuuringutes rottidel ja hiirtel täheldati poegimiskuupäeva hilinemist, poegimise kestuse pikenemist ja pesakondade elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid mg/kg alusel ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalne soovitatav annus inimesel.

Fertiilsuse kahjustus

Rottidel, kes said raviks amlodipiini (isased 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritumist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (mis on mg/m² alusel 8 korda* suurem kui maksimaalne soovitatav annus inimesel - 10 mg), puudus mõju viljakusele. Teises uuringus rottidel, milles isased rotid said 30 päeva jooksul raviks amlodipiinbesilaati annuses, mis oli mg/kg alusel võrreldav inimese annusega, leiti, et plasmas vähenes folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni tase ja vähenes sperma tihedus ja küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

Kartsinogeensus, mutageensus

Rottidel ja hiirtel, kes said kahe aasta jooksul raviks amlodipiini (koos söögiga) kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevaseks annusetasemeks arvestuslikult 0,5, 1,25 või 2,5 mg/kg ööpäevas, ei leitud mingeid tõendeid kartsinogeensususe kohta. Suurim annus (hiirtel sama ja rottidel kahekordne* võrreldes mg/m² alusel maksimaalse soovitatava raviannusega 10 mg) oli ligilähedane maksimaalse talutava annusega hiirte puhul, kuid mitte rottidel.

Mutageensususe uuringutes ei leitud mingeid ravimiga seotud toimeid ei geeni- ega kromosoomitasemel.

*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend: 5 aastat.
HDPE pudel: 2 aastat.
HDPE pudel: kõlblikkusaeg pärast esmast avamist – 4 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, valguse ja niiskuse eest kaitstult. Hoida blister välispakendis.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

1. Valge läbipaistmatu PVC/PVdC-alumiinium blister pappkarbis.

5 mg

Pakendi suurused: 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 200, 250 ja 300 (10 x 30) tabletti.

Kalenderpakend: 28 tabletti.

Haiglapakend: 50 tabletti.

10 mg

Pakendi suurused: 14, 15, 20, 28, 30, 30 (3 x 10), 50, 56, 84, 90, 98, 100, 112, 200 ja 250 tabletti.

Kalenderpakend: 28 tabletti.

Haiglapakend: 50 tabletti.

2. HDPE pudel, millel on valge läbipaistmatu lapsekindel keeratav PP kork

Valge läbipaistmatu polüetüleenist tabletipurk:

5 mg tabletid

35 ml: 30, 98 ja 100 tabletti pudelis

75 ml: 200 ja 250 tabletti pudelis

10 mg tabletid

35 ml: 30 tabletti pudelis

75 ml: 98 ja 100 tabletti pudelis

150 ml: 200 ja 250 tabletti pudelis

Valge läbipaistmatu polüpropüleenist lapsekindel keeratav kork.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Teva Pharma B.V.
Computerweg 10
3542 DR Utrecht
Holland

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Amlodipine Teva 5 mg: 589208
Amlodipine Teva 10 mg: 589308

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 20.06.2008
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.10.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2014