

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NORMODIPINE, 5 mg tabletid
NORMODIPINE, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab vastavalt 5 mg või 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).
INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

NORMODIPINE 5 mg tabletid: Valged kuni kahvatuvalged, piklikud tabletid, mille ühel pool on graveeritud märk "5". Pikem diameeter: 8,7 mm, lühem diameeter: 6,2 mm.

NORMODIPINE 10 mg tabletid: Valged kuni kahvatuvalged, piklikud tabletid, mille ühel pool on graveeritud märk "10" ja teisel pool poolitusjoon. Pikem diameeter: 11,5 mm, lühem diameeter: 8,3 mm.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

- Hüpertensioon.
- Krooniline stabiilne stenokardia.
- Vasospastiline (Prinzmetali) stenokardia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Nii hüpertensiooni kui stenokardia korral on tavaline algannus 5 mg amlodipiini üks kord ööpäevas, mida võib sõltuvalt patsiendi individuaalsest vastusest suurendada maksimaalannuseni 10 mg.

Hüpertensiooniga patsientidel on NORMODIPINE´i kasutatud kombinatsioonis tiasiiddiureetikumide, alfablokaatorite, beetablokaatorite või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga. Stenokardia korral võib NORMODIPINE´i kasutada monoterapiana või nitraatide ja/või beetablokaatorite adekvaatsete annuste suhtes resistentse stenokardiaga patsientidel kombinatsioonis teiste stenokardiavastaste ravimitega.

Pärast samaaegset tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite manustamist ei ole vaja NORMODIPINE´i annust muuta.

Patsientide erirühmad

Eakad

NORMODIPINE on samades annustes võrdselt hästi talutav nii vanemaealistel kui noorematel patsientidel. Eakatel on soovitatav tavaline annustamisrežiim, kuid annuse suurendamine peab toimuma ettevaatusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole annustamissoovitusi kindlaks määratud, seetõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik ja alustada annustamisulatus väiksema annusega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Amlodipiini farmakokineetikat raske maksakahjustuse korral ei ole uuritud. Ravi amlodipiiniga tuleb raske maksakahjustusega patsientidel alustada väikseima annusega ja annust suurendada aeglaselt.

Neerukahjustus

Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei korreleeru neerukahjustuse raskusastmega, mistõttu soovitatakse kasutada tavalisi annuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Lapsed

Hüpertensiooniga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 eluaastat

Soovitav hüpertensioonivastase ravi algannus lastele vanuses 6...17 eluaastat on 2,5 mg üks kord ööpäevas, annust võib suurendada kuni 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).

Amlodipiini 2,5 mg annust ei ole võimalik selle ravimpreparaadiga manustada.

Alla 6-aastased lapsed

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- ülitundlikkus toimeaine või dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- raske hüpotensioon;
- šokk (kaasa arvatud kardiogeenne šokk);
- südame vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsioon (nt raske aordistenoos);
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatlikult. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajalises platseebokontrollitud uuringus teatati kopsuturse suuremast esinemissagedusest amlodipiiniga ravitud rühmas võrreldes platseeborühmaga (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel, sest need võivad suurendada edasiste kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused kõrgemad ning annustamissoovitusi ei ole kindlaks määratud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada annustamisulatus väiksema annusega ja olla ettevaatlik nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse aeglane tiitrimine ja hoolikas jälgimine.

Kasutamine eakatel patsientidel

Eakatel peab annuse suurendamine toimuma ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kasutamine neerupuudulikkuse korral

Neil patsientidel võib amlodipiini kasutada tavalistes annustes. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei korreleeru neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: Amlodipiini samaaegne kasutamine koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada olulist amlodipiini ekspositsiooni suurenemist. Nende farmakokineetiliste variatsioonide kliiniline väljendus võib olla tugevam eakatel patsientidel. Seega võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate mõjust amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, *Hypericum perforatum*) samaaegsel manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Koos CYP3A4 indutseerijatega tuleb amlodipiini kasutada ettevaatusega.

Amlodipiini manustamine greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, sest mõnel patsiendil võib suurendada biosaadavus, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon): Loomadel on letaalselt vatsakeste fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit täheldatud seoses hüperkaleemiaga pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist. Hüperkaleemia riski tõttu soovitatakse vältida kaltsiumikanalite blokaatorite, näiteks amlodipiini manustamist patsientidele, kes on tundlikud pahaloolumulise hüpertermia suhtes ning pahaloolumulise hüpertermia ravi korral.

Amlodipiini mõju teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime liitub teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku langetava toimega.

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

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini korduval koosmanustamisel 80 mg simvastatiiniga oli tulemuseks simvastatiini ekspositsiooni suurenemine 77%, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole kindlaks tehtud.

Loomkatsetes on täheldatud reproduktiivset toksilisust suurte annuste korral (vt lõik 5.3).

Kasutamine raseduse ajal on soovitatav 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, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi amlodipiiniga, tuleb teha võttes arvesse rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja amlodipiinravist tulenevat kasu emale.

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud pöörduvatest biokeemilistest muutustest spermatoosidide peades. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes uuringus rottidel leiti kõrvaltoimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsiooniaeg pikeneda. Soovitav on ettevaatus, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Ravi ajal on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse, ödeem ja väsimus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ravi ajal amlodipiiniga on täheldatud ja teatatud järgnevatest 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 ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud 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, meeleolumuutused (sealhulgas ärevus), depressioon
	Harv	Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, süngoop, hüpesteesia, paresteesia
	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	Düspnoe, riniit
	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 kõrgenemine*

<i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, hüperhidroos, pruuritus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Pahkluu turse
	Aeg-ajalt	Artralgia, müalgia, 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

Teatatud on erandlikest ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

4.9 Üleannustamine

Tahtliku üleannustamise kogemused inimestel on piiratud.

Sümptomid

Olemasolevatel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja reflektorset tahhükardiat. On teatatud väljendunud ja tõenäoliselt pikenenud süsteemisest hüpotensioonist kuni surmaga lõppeva šokini.

Ravi

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

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib kasu olla vasokonstriktorist eeldusel, et selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi manustamine intravenoosselt võib aidata kaasa kaltsiumikanalite blokaadi likvideerimisele.

Mõnedel juhtudel võib olla kasu maoloputuse tegemisest. Aktiveeritud söe kasutamine tervetel vabatahtlikel kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist on vähendanud amlodipiini imendumist.

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kaltsiumikanali blokaator, Peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid, ATC-kood: C08CA01

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiioonide antagonist) ning takistab kaltsiumiioonide transmembraanset transporti südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini vererõhku alandav toime on tingitud veresoonte seinte silelihaste otsesest lõõgastamisest. Täpne mehhanism, kuidas amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole veel täielikult välja selgitatud, kuid on teada, et ta alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

- 1) Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ning seeläbi alandab kogu perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuna südame löögisagedus jääb samaks, väheneb alanenud koormusega südames energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
- 2) Amlodipiini toimetehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaarterite ja -arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvarustust koronaarspasmiga (Prinzmetali või variantne stenokardia) patsientidel.

Hüpertensiooniga patsientidel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Toime aeglase alguse tõttu ei teki amlodipiini manustamisel ägedat hüpotensiooni.

Stenokardiaga patsientidel pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevas patsiendi üldist kehalise koormuse aega, stenokardia algusaega ja ST segmendi 1 mm-se depressiooni aega, ja vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui glütserüültrinitraadi tablettide tarbimist.

Amlodipiini kasutamist ei ole seostatud mistahes metaboolsete kõrvaltoimetega ega muutustega plasmalipiidide osas ning sobib kasutamiseks astmaga, diabeediga ja podagra haigetel.

Kasutamine südame pärgarteritõvega (CAD) patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste tüsistuste vältimisel koronaarterite haigusega (CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus 1997 patsiendil; *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT). Neist patsientidest, 663 raviti amlodipiiniga annuses 5...10 mg, 673 patsienti raviti enalapriiliga annuses 10...20 mg ja 655 patsienti raviti platseeboga lisaks tavaravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga 2 aasta jooksul. Tabelis 1 on toodud efektiivsuse võtmetulemused. Need tulemused viitavad sellele, et amlodipiinravi oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimisega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu CAD-iga patsientidel.

Tabel 1. Oluliste kliiniliste tulemuste esinemissagedus uuringus CAMELOT					
<u>Kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemine,</u>				<u>Amlodipiin vs Platseebo</u>	
<u>Nr (%)</u>					
<u>Tulemused</u>	<u>Amlodipiin</u>	<u>Platseebo</u>	<u>Enalapriil</u>	<u>Riskisuhe</u> <u>(95% CI)</u>	<u>p-väärtus</u>
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	.003
<u>Üksikkomponendid</u>					
Koronaarne revaskularisatsioon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54...0,98)	.03
Hospitaliseerimine stenokardia tõttu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41...0,82)	.002
Mittefataalne MI	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	.37
Insult või TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19...1,32)	.15
Kardiovaskulaarne surm	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48...12,7)	.27
Hospitaliseerimine	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59	.46

CHF tõttu				(0,14...2,47)	
Elustatud südameseiskus	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	.04
Uus perifeerse veresoontehaiguse avaldumine	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	.24

Lühendid: CHF, südameteisepuudulikkus; CI, usaldusintervall; MI, müokardiinfarkt; TIA, transitoorne isheemiline atakk.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

NYHA II-IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel läbi viidud hemodünaamiliste parameetrite ja füüsilist koormust hõlmavates kontrollitud uuringutes on näidatud, et amlodipiin ei põhjusta füüsilise koormuse taluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni suuruse ja kliiniliste sümptomatoloogia alusel otsustades patsientide kliinilise seisundi halvenemist.

Platseebkontrollitud uuring (PRAISE), mille eesmärgiks oli hinnata amlodipiini toimet NYHA III-IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kes said raviks digoksiini, diureetikume ja AKE inhibiitoreid, on näidanud, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega suremuse ega kombineeritud haigestumuse-suremuse riski.

Amlodipiini kasutamise pikaajases platseebkontrollitud 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, digitaalsete ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis oli amlodipiin seostatav kopsuturse esinemissageduse suurenemisega.

Südameinfarkti vältimise uuring (ALLHAT)

Viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks antihüpertensiivse ja lipiide langetava ravi uuringuks (ALLHAT), et võrrelda uuemaid medikamentooside ravimeetodeid: amlodipiin 2,5...10 mg päevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriil 10...40 mg päevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravina võrreldes tiasiidse diureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg päevas kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses 55 aastat ja rohkem ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks CHD lisariskitegur, mille hulka kuuluvad: eelnev müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritud muu ateroskleroosiline südameveresoonehaigus (kokku 51,5%), 2. tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine uuringu alguses (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli kombineeritud fataalne CHD või mittefataalne müokardiinfarkt. Esmane tulemusnäitaja ei erinenud oluliselt amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi puhul: RR 0,98, 95% CI (0,90...1,07), p = 0,65. Teisestest tulemusnäitajatest oli südamepuudulikkuse esinemine tulemusnäitaja (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI (1,25...1,52), p < 0,001]. Siiski ei erinenud kõigil põhjustel suremus amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel oluliselt: RR 0,96, 95% CI [0,89...1,02], p = 0,20.

Lapsed (6 eluaastat ja vanemad)

Amlodipiini 2,5 mg ja 5,0 mg annuse võrdlevas uuringus platseeboga, milles osales valdavalt sekundaarse hüpertensiooniga 268 last vanuses 6...17 aastat, leiti, et mõlemad amlodipiiniannused langetasid süstoolset vererõhku oluliselt enam kui platseebo. Erinevus kahe amlodipiiniannuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaagset mõju laste kasvule, puberteedieale ja üldisele arengule ei ole uuritud.

Samuti ei ole kindlaks tehtud, kas pikaajaline ravi amlodipiiniga lapsepõlves vähendab kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust täiskasvanueas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne sisaldus veres saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleerivast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Terminaalne plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ja see on kooskõlas annustamisega üks kord ööpäevas. Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiinist muutmata kujul ja 60% metaboliitidena.

Kasutamine maksakahjustuse korral

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on olemas väga piiratud kliinilised andmed. Maksapuudulikkusega patsientidel esineb amlodipiini vähenenud kliirens koos sellest tuleneva pikema poolväärtusajaga ja AUC suurenemisega ligikaudu 40...60%.

Kasutamine eakatel

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii vanemaealistel kui noorematel patsientidel sarnane. Vanematel patsientidel kaldub kliirens vähenema, mille tulemusena suureneb AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaeg. Kongestiivse südamepuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

Kasutamine lastel ja noorukitel

74-l hüpertensiivsel lapsel vanuses 1 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 tüüpiline kliirens suukaudse manustamise järel (CL/F) 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

Reproduktsioonitoksilisus

Rottide ja hiirtega läbi viidud reproduktiivsuse uuringutes ilmnisid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg alusel) poegimise edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine.

Viljakushäired

Rottidel, keda raviti suukaudselt amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg amlodipiini kg kehakaalu kohta ööpäevas (ligikaudu 8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg ööpäevas, arvestades mg/m² kohta), ei avastatud toimet fertiilsusele. Teises uuringus rottidel, kus isaseid rotte raviti amlodipiinbesülaadiga 30 päeva jooksul annuses, mis oli võrreldav inimeste annusega mg/kg alusel, leiti folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosteroonisisalduse vähenemist plasmas ning sperma tiheduse ja küpsete spermatiidide ning Sertoli rakkude arvu vähenemist.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeneensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensuse uuringud ei näidanud ravimiga seotud toimeid ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos 101, mikrokristalliline tselluloos 102, veevaba kaltsiumvesinikfosfaat, naatriumtärklisglükolaat (tüüp A), magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister on valmistatud 20 µm lakiga kaetud, trükitud, kõvast alumiiniumfooliumist ja valgest kõvast PVC fooliumist.

30 tabletti pakendis.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi kasutamiseks/käsitlemiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Gedeon Richter Plc.
1103 Budapest, Gyömrői út 19-21.
UNGARI

8. MÜÜGILOA NUMBRID

NORMODIPINE 5 mg tabletid – 364701
NORMODIPINE 10 mg tabletid – 364601

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 19.10.2001
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2013