

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlocard 5 mg, tabletid  
Amlocard 10 mg, tabletid

Amlodipiinbesilaat

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amlocard 5 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina)

Amlocard 10 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina)

INN. *Amlodipinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Amlocard 5 mg tabletid  
Valge või peaaegu valge, kaldservadega piklik tablett, millel on poolitusjoon ühel ja märgistus "5" teisel küljel.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Amlocard 10 mg tabletid  
Valge või peaaegu valge, kaldservadega piklik tablett, millel on poolitusjoon ühel ja märgistus "10" teisel küljel.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

## 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 ravi tavaliseks algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, mida võib suurendada maksimaalselt 10 mg-ni sõltuvalt konkreetse patsiendi ravivastusest. Hüpertensiooniga patsientidel on amlodipiini kasutatud koos tiasiiddiureetikumide, alfablokaatorite, beetablokaatorite või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega. Stenokardia korral võib amlodipiini kasutada monoterapiana või kombinatsioonis teiste stenokardiavastaste ravimitega

patsientidel, kelle stenokardia ei allu ravile nitraatidega ja/või beetablokaatorite adekvaatsete annustega.

Koosmanustamisel tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ei ole amlodipiini annuse kohandamine vajalik.

#### *Lapsed*

##### *Hüpertensiooniga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 eluaastat*

Soovitav hüpertensioonivastase ravi suukaudne algannus pediatrilistele patsientidele 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 saavutatud piisavat vererõhu langust. Pediatrilistel patsientidel ei ole uuritud suuremaid annuseid kui 5 mg ööpäevas (vt lõigud 5.1 Farmakodünaamilised omadused ja 5.2 Farmakokineetilised omadused).

##### *Alla 6-aastased lapsed*

Andmed puuduvad.

##### *Eakad patsiendid*

Eakatel ja noorematel patsientidel kasutatavad sarnased amlodipiiniannused on võrdselt hästi talutavad. Eakatel soovitatakse kasutada tavapäraseid annustamisskeeme, ent annuse suurendamisel tuleb siiski olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Neerukahjustusega patsiendid*

Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei ole seotud neerukahjustuse astmega, mistõttu on soovitatav tavapärane annustamisskeem. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annustamissoovitusi kindlaks määratud, mistõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik ja alustada väiksematest annustest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Amlodipiini farmakokineetikat raske maksakahjustuse korral ei ole uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi amlodipiiniga alustada kõige väiksemast annusest ja seejärel aeglaselt annust suurendada.

#### Manustamisviis

Tablett suukaudseks manustamiseks.

### **4.3 Vastunäidustused**

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- ülitundlikkus dihidropüridiini derivaatide, amlodipiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- raske hüpotensioon;
- šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk);
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordistenoos);
- ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Amlodipiini ohutust ja tõhusust hüpertensiivse kriisi ajal ei ole kindlaks tehtud.

#### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajalises platseebokontrolliga uuringus teatati kopsuturse suuremast esinemissagedusest amlodipiiniga ravitud rühmas võrreldes platseeborühmaga (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada

ettevaatusega, sest need ravimid võivad suurendada hilisema kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

#### *Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel*

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused kõrgemad; annustamissoovitusi ei ole veel antud. Seetõttu tuleb amlodipiini manustamist alustada kõige väiksematest annustest ning olla ettevaatlik nii ravi alustamisel kui ka annuste suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientide puhul võib vajalikuks osutuda annuse aeglane tiitrimine ja hoolikas jälgimine.

#### *Kasutamine eakatel patsientidel*

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

#### *Kasutamine neerupuudulikkuse korral*

Sellistel patsientidel võib kasutada amlodipiini tavalisi annuseid. Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei ole seotud neerukahjustuse astmega. 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 [proteaaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid (nt erütromütsiin või klaritromütsiin), verapamiil või diltiaseem] võib oluliselt suurendada amlodipiini ekspositsiooni. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline tõlgendus võib olla enam väljendunud eakatel. Seetõttu võib vajalikuks osutuda 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 koos CYP3A4 indutseerijatega tuleb kasutada ettevaatusega.

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, sest osadel patsientidel võib suureneada biosaadavus, mis omakorda tugevdab ravimi vererõhku alandavat toimet.

Dantroleen (infusioonravi): loomadel on verapamiili ja i.v. dantroleeni manustamise järel täheldatud letaalset vatsakeste virvendust ja hüperkaleemiaga seotud kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu on pahaloomulise hüpertermia suhtes vastuvõtlike ja pahaloomulist hüpertermiat põdevate patsientide ravis soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatorite (nt amlodipiin) koosmanustamist.

#### *Amlodipiini toime teistele ravimitele*

Amlodipiini vererõhku langetav toime lisandub teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku langetavale toimele.

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

Simvastatiin: mitmete 10 mg amlodipiini annuste koosmanustamine 80 mg simvastatiiniga põhjustas simvastatiini ekspositsiooni tõusu 77% võrra, võrreldes simvastatiini eraldi manustamisega. Amlodipiini tarvitavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust vähendada 20 mg-ni ööpäevas.

### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

#### *Rasedus*

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole veel tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste korral reproduktiivtoksilisust (vt lõik 5.3).

Kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ja haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

#### *Imetamine*

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

#### *Fertiilsus*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidi peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbi viidud uuringus täheldati 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 reaktsioonikiirus olla kahjustatud. Ettevaatus on soovitatav, eriti ravi alguses.

### 4.8 Kõrvaltoimed

#### Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigese paistetused, turse ja kurnatus.

Ravi ajal amlodipiiniga 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
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus, meeleolu muutused (sh ärevus), depressioon
	Harv	Segasus
Närvisüsteemi häired	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi algul)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpoesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäire (sh diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
	Väga harv	Müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit

<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>	Aeg-ajalt	Düspnoe, riniit
	Väga harv	Kõha
<b>Seedetrakti häired</b>	Sage	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvuse muutus, liighigistamine, kihelus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödem, fotosensitiivsus
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>	Sage	Pahklude turse
	Aeg-ajalt	Liigesevalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>	Aeg-ajalt	Urineerimishäire, noktuuria, urineerimissageduse suurenemine
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>	Sage	Tursed, väsimus
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, asteenia, valu, halb enesetunne
<b>Uuringud</b>	Aeg-ajalt	Kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

\*enamasti koos kolestaasiga

Üksikutel juhtudel on teatatud ka ekstrapüramidaalsündroomi esinemisest.

#### 4.9 Üleannustamine

Inimestel on tahtliku üleannustamise kohta piiratud kogemus.

##### *Sümptomid*

Olemasolevad andmed näitavad, et suur üleannustamine võib põhjustada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On teatatud märkimisväärsest ja võimalik et pikenenud süsteemsest hüpotensioonist kuni šokini (sealhulgas), mis on lõppenud surmaga.

##### *Ravi*

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh sagedast südame ja hingamisfunktsiooni jälgimist, jäsemete ülespoole tõstmist ning tähelepanu pööramist ringleva vedeliku mahule ja erituvale uriini hulga.

Vaskulaarse toonuse ja vererõhu taastamisel võib olla abi vasokonstriktorist, eeldusel et puuduvad vastunäidustused selle kasutamiseks. Kaltsiumikanaleid blokeeriva toime pööramiseks võib olla kasu kaltsiumglükonaadi intravenoossest manustamisest.

Mõnel juhul võib ennast ära tasuda maoloputus. Aktiivsõe kasutamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tervetel vabatahtlikel amlodipiini imendumise kiirust.

Kuivõrd amlodipiin seondub tugevasti valkudega, ei ole dialüüsisist 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 kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumiiooni antagonist), mis pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism tuleneb otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele.

Täpne mehhanism, millega amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole lõplikult kindlaks tehtud, ent on siiski teada, et amlodipiin vähendab totaalset isheemilist koormust järgneva kahe toime kaudu.

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ja sellega vähendab üldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Et südame löögisagedus jääb samaks, toob selline südamekoormuse vähendamine müokardis kaasa nii väiksema energiavajaduse kui ka väiksema oksügenisatsiooni tarviduse.
2. Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste pärgarterite ja -arterioolide laienemist, seda nii tervetes kui ka isheemilistes piirkondades. See dilatatsioon suurendab müokardi varustatust hapnikuga patsientidel, kellel esineb pärgarteri spasm (Prinzmetali ehk varieeruv stenokardia).

Hüpertensiooniga patsientidel toob ravimi üks kord ööpäevas manustamine kaasa kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui püstises asendis 24 tunni vältel. Toime aeglase alguse tõttu ei kaasne amlodipiini manustamisega ägedat hüpotensiooni.

Stenokardiaga patsientidel suurendab amlodipiini üks kord ööpäevas manustamine üldist koormustaluvust, lükkab edasi stenokardia teket ja pikendab aega 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeks, samuti vähendab see nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserültrinitraadi tablettide vajadust.

Amlodipiini ei ole seostatud mis tahes metaboolsete kõrvaltoimete või plasmalipiidide sisalduse muutustega ning sobib kasutamiseks astmat, diabeeti ja podagrat põdevatele patsientidele.

#### *Kasutamine pärgarterihaigusega patsientidel*

Amlodipiini efektiivsust pärgarterihaigusega patsientidel kliiniliste sündmuste ärahoidmisega on uuritud sõltumatus, mitmekesuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrollitud uuringus, millest võttis osa 1997 patsienti; CAMELOT (ingl *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* – amlodipiini ja enalapriili võrdlus tromboosijuhtude piiramise efektiivsuses). Nendest patsientidest raviti 663 amlodipiiniga annuses 5...10 mg, 673 patsienti raviti enalapriiliga annuses 10...20 mg ja 655 patsienti platseeboga lisaks standardravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga kokku 2 aasta jooksul. Tähtsamad efektiivsust puudutavad tulemused on toodud tabelis 1. Tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimistega stenokardia tõttu ja samuti väiksema arvu revaskularisatsiooniprotseduuridega pärgarteritõvega patsientidel.

**Tabel 1. Uuringu CAMELOT oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus**

Lõpptulemused	Kardiovaskulaarsete sündmuste määr.			Amlodipiin vs. platseebo	
	Arv (%)			Riskisuhe (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>Individuaalsed komponendid</u>					
Koronaarne revaskularisatsioon	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
Mitteletaalne 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
Südameseiskumise järel elustatud	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Andmed puuduvad	0,04
Esmane perifeerne veresoonte haigus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24

Lühendid: CHF – südame paispuudulikkus (ingl *congestive heart failure*); MI – müokardiinfarkt; TIA – transitoorne isheemiline atakk.

#### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

Hemodünaamika uuringud ja kliinilised koormustaluvuse uuringud NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel näitasid, et amlodipiin ei halvenda koormustaluvust, ei vähenda vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ega süvenda kliinilist sümptomatoloogiat.

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

Amlodipiini pikaajalises platseebokontrolliga jätku-uuringus (PRAISE 2) NYHA III ja IV klassi mitteisheemilise päritoluga südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid olemasolevale südamehaigusele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsed leiud ja kes said stabiilses annuses AKE inhibiitoreid, digitaalsete preparaate ja diureetikume, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Selles samas populatsioonis seostati amlodipiinravi kopsuturse juhtudest teatamise sagenemisega.

#### ALLHAT – südamerabandust ennetava ravi kliiniline uuring

Uuringus ALLHAT (ingl *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* – kliiniline uuring vererõhku ja lipiide langetava ravi kohta südamerabanduse ennetamiseks) võrreldi uuemaid ravimeetodeid – amlodipiini 2,5...10 mg päevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg päevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravimitena – tiasiiddiureetikum kloortalidooniga (12,5...25 mg päevas) kerge kuni mõõduka hüpertensiooni raviks.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 eluaastat või enam ning jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve riskitegur, sh varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringuga liitumist) või muu dokumenteeritud

südameveresoonekonna haigus (kokku 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia abiga diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamisharjumus (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli letaalse koronaartõve või mitteletaalse müokardiinfarkti komposiitnäitaja. Olulist erinevust amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi esmaste tulemusnäitajate osas ei täheldatud: RR 0,98 95% UI (0,90...1,07)  $p = 0,65$ . Teiseste tulemusnäitajate hulgas oli südamepuudulikkuse (üks kardiovaskulaarse kombineeritud tulemusnäitaja komponent) esinemissagedus amlodipiinirühmas oluliselt suurem kui kloortalidoonirühmas [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% UI (1,25...1,52)  $p < 0,001$ ]. Sellele vaatamata ei täheldatud kogusuremuse osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel olulisi erinevusi [RR 0,96 95% 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 valdavalt sekundaarse hüpertensiooniga 268 last vanuses 6...17 eluaastat, leiti, et mõlemad amlodipiiniannused langetasid süstoolset vererõhku oluliselt enam kui platseebo. Erinevus kahe amlodipiiniannuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

#### *Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega*

Pärast suukaudsete terapeutiliste annuste manustamist imendub amlodipiin efektiivselt. Maksimaalne veresisaldus saabub 6...12 tundi pärast annuse sissevõtmist. Amlodipiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleerivast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toit amlodipiini biosaadavust ei mõjuta.

#### *Biotransformatsioon/eritumine*

Plasma terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ja sobib üks kord ööpäevas annustamisega.

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas suures osas inaktiivseteks metaboliitideks. 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

#### *Kasutamine lastel*

74 hüpertensiivsel lapsel vanuses 12 kuud kuni 17 aastat (34 patsienti vanuses 6 kuni 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.

#### *Kasutamine eakatel*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel isikutel sarnane. Amlodipiini eritumine kaldub olema aeglasem, millest on tingitud AUC suurenemine ja poolväärtusaja pikenedamine eakatel patsientidel. AUC ja poolväärtusaja suurenemine oli patsientide eagrupid ootuspärane.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidel on kliinilised andmed väga piiratud. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens langenud, mistõttu amlodipiini poolväärtusaeg pikeneb ja AUC on ligikaudu 40...60%.



### 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

#### *Reproduktsoonitoksilisus*

Rottidel ja hiirtel läbi viidud reproduktsooniuuringud on näidanud, et ligikaudu 50 korda inimesele maksimaalselt soovitatavast annusest (mg/kg alusel) suuremate annuste manustamisel võib täheldada poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikenedamist ja järglaste elulemuse langust.

#### *Mõju fertiilsusele*

Amlodipiiniga ravitud rottide (isasloomad 64 päeva ja emasloomad 14 päeva enne paaritumist) viljakuses annuste puhul kuni 10 mg/kg ööpäevas (ületab 8 korda\* inimese maksimaalset soovitatavat annust 10 mg, arvutatud mg/m<sup>2</sup> põhjal) muutusi ei täheldatud. Teises rottidega läbi viidud uuringus, kus isastele rottidele anti 30 päeva jooksul amlodipiinbesilaati inimese annusega võrreldavas koguses (mg/kg põhjal), täheldati nii folliikuleid stimuleeriva hormooni kui ka testosterooni plasmasisalduse vähenemist, samuti täheldati sperma tiheduse vähenemist ja küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arvu vähenemist.

#### *Kartsinogenees, mutagenees*

Rotid ja hiired, kes said amlodipiini toiduga kahe aasta jooksul kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevasteks annusteks 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas, kartsinogeensuse tunnuseid ei täheldatud. Suurim annus (hiirtel maksimaalse, rottidel kahekordse\* maksimaalse soovitatava kliinilise annuse 10 mg järgi mg/m<sup>2</sup> põhjal) oli lähedal hiirte, ent mitte rottide maksimaalsele talutavale annusele.

Mutageensuse uuringutest ei selgunud ravimiga seotud toimeid ei geenide ega kromosoomide tasandil.

\* Põhineb 50 kg kehakaaluga patsiendil.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat  
Mikrokristalne tselluloos  
Magneesiumstearaat

### 6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

### 6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

### 6.4 Säilitamise eritingimused

Blister: hoida blister välispakendis valguse eest kaitstult. Hoida temperatuuril kuni 30°C.  
Tabletipurk: hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

### 6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (Al/PVC):

Pakendi suurused: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 ja 120 tabletti

Blister (Al/OPA/Al/PVC):

Pakendi suurused 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 ja 120 tabletti

HDPE tabletipurgid keermestatud (turva)korgiga :

Pakendite suurused: 20, 30, 50, 60, 100, 120, 200 ja 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

HEXAL AG

Industriestrasse 25

83607 Holzkirchen, Saksamaa

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Amlocard 5 mg: 538507

Amlocard 10 mg: 538707

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.02.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud aprillis 2014**