

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

AGEN, 5 mg tabletid
AGEN, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga tablett sisaldab 6,935 või 13,870 mg amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 või 10 mg amlodipiinile ühes tabletis.

INN. *Amlodipinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

AGEN 5 mg tablett on valge või peaaegu valge, ovaalse kujuga, mõõtudega 9 x 4,5 mm; tableti ühel küljel on poolitusjoon ning märgistused “A” ja “5”, vastavalt ühel ja teisel pool poolitusjoont.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

AGEN 10 mg tablett on valge või peaaegu valge, ovaalse kujuga, mõõtudega 12 x 6 mm; tableti ühel küljel on poolitusjoon ning märgistused “A” ja “10”, vastavalt ühel ja teisel pool poolitusjoont.

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 ravis on täiskasvanutele algannuseks 5 mg amlodipiini üks kord ööpäevas; patsiendi individuaalsest ravivastusest sõltuvalt võib seda annust suurendada maksimaalselt 10 mg-ni.

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

Tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja AKE inhibiitoritega koosmanustamisel pole amlodipiini annust vaja korrigeerida.

Patsientide erigrupid

Eakad.

Nii noorematel kui ka eakatel patsientidel kasutatakse sarnaseid Agen'i annuseid, mis on ka võrdselt hästi talutavad. Eakatele soovitatakse anda tavaannus, ent annuse suurendamisel tuleb eakatel olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2)..

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole annustamissoovitusi kehtestatud; seetõttu on soovitatav annustada ettevaatlikult ja annustamisvahemik peab algama väiksemast otsast (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Amlodipiini farmakokineetikat ei ole raske maksakahjustusega patsientidel uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb amlodipiini manustamist alustada väikseimast annusest ja annust aeglaselt tiitrida.

Neerukahjustus

Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega, mistõttu soovitatakse kasutada tavalisi annuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Lapsed

Hüpertensiooniga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 eluaastat

Soovitatav hüpertensioonivastase ravi 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 ei ole saadaval.

Manustamisviis

Suukaudsed tabletid.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus dihüdropüridiini derivaatide, amlodipiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes
- raske hüpertensiooni
- šokk, (kaasa arvatud kardiogeenne šokk),
- vasakust vatsakesest väljuvate veresoonte ahenemine (nt raske aordistenoos)
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi korral ei ole kindlaks tehtud.

Südamepuudulikkusega patsiendid

Südamepuudulikkusega patsientidele tuleb amlodipiini manustada ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, mis käsitles NYHA III ja IV astme südamepuudulikkusega patsientide ravi, registreeriti amlodipiinravi saavas rühmas märksa rohkem kopsuturse tekkimist kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb kasutada ettevaatlikult südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada kardiovaskulaarhaiguste ja suremuse riski.

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel kindlaks määratud. Amlodipiini manustamist tuleb seetõttu alustada annustamisvahemiku väiksemast otsast ja ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustuse korral võib olla vaja annust aeglaselt tiitrida ja patsiente hoolikalt jälgida..

Kasutamine eakatel

Eakatel patsientidel on soovitatav annuseid suurendada ettevaatusega (vt lõik 4.2 ja 5.2).

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neerupuudulikkusega 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 koos tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada amlodipiini ekspositsiooni olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekanne võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) samaaegsel kasutamisel võib amlodipiini kontsentratsioon plasmas olla väiksem. Amlodipiini tuleb koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole soovitatav kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon): loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmia ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloolumulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloolumulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiin).

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet.

Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini, varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetikas.

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 ohutust raseduse ajal ei ole veel tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste kasutamisel reproduktiivtoksilisust (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

Puuduvad andmed amlodipiini eritumise kohta rinnapiima. Otsus rinnaga toitmise jätkamise/katkestamise või amlodipiinravi jätkamise/katkestamise kohta tuleb teha võrreldes rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja amlodipiinravist tulenevat kasu emale.

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma 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 see vähendada reaktsioonivõimet. Ettevaatlik tuleb olla eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini kirjeldatud kõrvaltoimed ravi ajal on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahkluu turse, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Amlodipiini kasutamisel esinenud ja teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on määratud järgmiselt: 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 toodud raskuse 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 alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
	Väga harv	Müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düsnoe, riniit
	Väga harv	Köha
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, düspepsia, seedehäired (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia

Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse tõus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvuse muutumine, liighigistamine, sügelus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Pahklude turse
	Aeg-ajalt	Artralgia, müalgia, lihaskrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, ginekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Tursed, väsimus
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, astenia, valu, haiglane enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

*enamasti koos kolestaasiga.

On teatatud haruldastest ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

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

Andmed tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas surmaga lõppevat šokki.

Ravi

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetavat ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sage kontroll, kõrgemale tõstetud jäsemed ning ringleva veremahu ja uriinikoguse jälgimine..

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktorist, eeldusel, et nende kasutamiseks puuduvad vastunäidustused. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõnikord on otstarbekas teha maoloputus. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tunduvalt amlodipiini imendumist..

Amlodipiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, mistõttu ei ole dialüüsitav.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid. ATC-kood. C08CA01.

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglane kaltsiumikanalite blokaator või kaltsiumiioonide antagonist) ja pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivne toime tuleneb selle otsesest lõõgastavast toimest veresoonesina silelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin põhjustab stenokardiavalude taandumise, veel ei teata; siiski on teada, et amlodipiin alandab kogu isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üleüldist perifeerset resistentsust (järelkoormust), mille vastu süda pidevalt töötab. Stabiilse südame lõõgisageduse korral väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
2. Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja -arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaarspasme (Prinzmetali ehk variantstenokardia).

Hüpertooniahaigetel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Üks ööpäevane amlodipiiniannus suurendab stenokardiaga patsientidel üldise füüsilise koormustaluvuse kestust, lükkab edasi stenokardia algusaega ja ST-segmendi 1 mmse depressiooni tekeaega ning vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserüültrinitraadi tableti vajadust.. Pärast amlodipiini kasutamist ei leitud mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas ning amlodipiini kasutamine on sobiv ka astma-, diabeedi- ning podagrahaigetel.

Kasutamine koronaararterite haigusega (Coronary Artery Disease, CAD) patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste tüsistuste vältimisel koronaararterite haigusega (CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT)², mis hõlmas 1997 patsienti. Neist 663 patsienti 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 näitavad, et amlodipiinravi oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimistega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu koronaararterite haigusega patsientidel.

Tabel 1. Oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus uuringus CAMELOT					
N (%)				Kardiovaskulaarsete tüsistuste arv (%)	Amlodipiin vs Platseebo
Tulemused	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskisuhe (95% CI)	P väärtus
Esmane tulemusnäitaja					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	0,003
Üksikkomponendid					
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 müokardiinfarkt	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 südame paispuudulikkuse 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)	Teadmata	0,04
Uus perifeerne veresoontehaigus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24
Lühendid: CI – usaldusvahemik (<i>confidence interval</i>); PCI – perkutaanne koronaarinterventsioon; TIA – transitoorne isheemiline atakk.					

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

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

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

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

Südameinfarkti vältiva ravi kliiniline uuring (ALLHAT)

Uuemate medikamentoonse ravi meetodite võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*, ALLHAT): amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravimina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või üle selle ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve (CHD) riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (>6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist) või tõestust muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse kohta (üldskoor 51,5%), 2. tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid letaalne koronaartõbi või mitteletaalne müokardiinfarkt. Oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel puudus: RR 0,98, 95% usaldusvahemik (0,90...1,07), $p=0,65$. Teiste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiinirühmas võrreldes kloortalidoonirühmaga [10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% usaldusvahemik (1,25...1,52), $p<0,001$]. Sellele vaatamata puudus oluline erinevus kõigil põhjustel suremuses amlodipiinil põhineva ravi ja kloortalidoonil põhineva ravi vahel: RR 0,96 95% usaldusvahemik (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 amlodipiini annused langetasid süstoolset vererõhku oluliselt enam kui platseebo. Erinevus kahe amlodipiini annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine ja seondumine plasmavalkudega

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi; maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutatakse 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud näitavad, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega. Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine.

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ning on kooskõlas ühekordse ööpäevase annuse manustamisega. Amlodipiin metaboliseerub ulatuslikult maksas inaktiivseteks metaboliitideks, millest 10% eritub uriiniga muutumatul kujul ja 60% metaboliitidena.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu poolväärtusaeg pikeneb ja AUC suureneb 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 suureneda AUC ja poolväärtusaeg. Südamepuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

Kasutamine lastel

74-l hüpertensiivsel lapsel vanuses 1...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...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

Reproduktiivtoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktiivsusuuringutes ilmnesid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) poegimise aja edasilükkumine, sünnitegevuse pikenemine ja järglaste elulemuse vähenemine

Toime fertiilsusele

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, samuti sperma tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensuse 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.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos,
Kaltsiumvesinikfosfaatdihüdraat,
Naatriumtärklisglükolaat A,
Magneesiumstearaat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/Al blister Pakendis on 10, 30 või 90 tabletti.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erijuhised puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Zentiva k.s.
U kabelovny 130
102 37 Prague 10
Tšehhi Vabariik

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 418303
10 mg: 418403

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

8.08.2003/7.06.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud juunis 2013