

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipin-ratiopharm 5 mg, tabletid
Amlodipin-ratiopharm 10 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amlodipin-ratiopharm 5 mg
Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Amlodipin-ratiopharm 10 mg
Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

Amlodipin-ratiopharm 5 mg
Valge, ümmargune tablett, mille üks külg on kergelt nõgus, poolitusjoonega ja sissepressitud märgistusega "A5". Teine külg on kergelt kumer ja sile.
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Amlodipin-ratiopharm 10 mg
Valge ümmargune tablett, mille üks külg on kergelt nõgus, poolitusjoonega ja sissepressitud märgistusega "A10". Teine külg on kergelt kumer ja sile.
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 stenokardia puhul on amlodipiini tavaline algannus 5 mg üks kord ööpäevas, mida sõltuvalt individuaalse patsiendi ravivastusest saab suurendada maksimaalse annuseni 10 mg.

Hüpertensiooniga patsientidel kasutatakse amlodipiini kombineeritult tiasiiddiureetikumi, alfablokaatori, beetablokaatori või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoriga. Stenokardia korral võib amlodipiini kasutada monoterapiiana või kombineeritult teiste stenokardiavastaste

ravimitega, kui patsiendi stenokardia ei allu ravile nitraatidega ja/või kui beetablokaatorite annustest ei piisa.

Amlodipiini annust ei ole vaja kohandada, kui samaaegselt manustatakse tiasiiddiureetikume, beetablokaatoreid või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid.

Patsientide erirühmad

Eakad

Amlodipiini võrdsed annused on nii eakatel kui noortel ühtviisi hästi talutavad. Eakatel on soovitatav kasutada tavapärast annustamisskeemi, ent annuse suurendamisel tuleb rakendada ettevaatust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

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

Neerukahjustus

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

Lapsed

Hüpertensiooniga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 aastat

6...17-aastaste hüpertensiooniga lapsed soovitatakse suukaudne annus on alguses 2,5 mg üks kord ööpäevas, mida võib suurendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas, kui 4 nädala pärast ei ole saavutatud vererõhu eesmärkväärtust. Lapselastele ei ole uuritud suuremaid annuseid kui 5 mg üks kord ööpäevas (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Alla 6-aastased lapsed

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tablett suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud järgmiste seisunditega patsientidele:

- ülitundlikkus amlodipiini, dihüdropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes
- raske hüpotensioon
- šokk, (sh kardiogeenne šokk)
- vasaku vatsakese väljajuhte obstruktsioon (sh raske aordi stenoos)
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrollitud uuringus, kus osalesid raske südamepuudulikkusega patsiendid (määratud New Yorgi Südameassotsiatsiooni – NYHA – klassifikatsiooni järgi III ja IV aste), oli kopsuturse esinemissagedus amlodipiiniga ravitute rühmas suurem kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kui patsiendil esineb südame paispuudulikkus, tuleb kaltsiumikanali blokaatorite, sh amlodipiini

kasutamisel olla ettevaatlik, sest need ravimid võivad suurendada edaspidist suremust ja kardiovaskulaarsete tüsistuste riski.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini lõplik poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud. Annustamise erijuhised puuduvad. Seetõttu tuleb nendel patsientidel amlodipiinravi alustada annustamisvahemiku väikseimatest annustest ja rakendada ettevaatust nii ravi alustamisel kui annuste suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik annuse aeglane suurendamine koos hoolika jälgimisega.

Kasutamine eakatel patsientidel

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

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

Neerupuudulikkusega patsientidel võib amlodipiini kasutada tavaannustes. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei oma seost neerupuudulikkuse astmetega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid: Amlodipiini kasutamine samaaegselt mõõdukate või tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli tüüpi seenevastased ravimid, makroliidid nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib põhjustada ekspositsiooni olulist suurenemist amlodipiinile. Sellised FK variatsioonid võivad eakatel olla kliiniliselt rohkem väljendunud. Seega võib tekkida vajadus kliinilise jälgimise ja annuse kohandamise järele.

CYP3A4 indutseerijad: Puudub teave CYP3A4 indutseerijate toime kohta amlodipiinile. Samaaegne CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) manustamine võib viia amlodipiini plasmakontsentratsiooni vähenemiseni. Amlodipiini ja CYP3A4 indutseerijate koosmanustamisel tuleb rakendada ettevaatust.

Amlodipiini ei ole soovitatav manustada koos greipfruudi või greipfruudimahlaga, sest see võib mõnedel patsientidel suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjeks on vererõhku langetava toime tugevnemine.

Dantroleen (infusioon): Loomadel on täheldatud hüperkaleemiast tingitud letaalset vatsakeste fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit pärast verapamiili manustamist koos intravenoosse dantroleeniga. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav, et välditakse kaltsiumikanali blokaatorite samaaegset manustamist maliigse hüpertermia ravis ja maliigsele hüpertermiale kalduvatele patsientidele.

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimpreparaatide vererõhku alandavat toimet.

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

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini annuste mitmekordne samaaegne manustamine põhjustas ekspositsiooni suurenemist simvastatiinile 77%, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

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

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

Imetamine

Ei ole teada, kas amlodipiin eritub rinnapiima. Otsuse tegemisel, kas jätkata/katkestada rinnaga toitmine või jätkata/katkestada ravi amlodipiiniga tuleb arvesse võtta rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja amlodipiinravist tulenevat kasu emale.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Patsientidel, kellel esinevad amlodipiini kasutades pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla langenud. Ettevaatus on soovitatav, eeskätt ravi alustamisel.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed ravi ajal on unisus, pearinglus, peavalu, palpitatsioonid, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigese piirkonna turse, ödeem ja väsimus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Amlodipiinravi ajal on täheldatud ja teatatud järgnevatest kõrvaltoimetest alljärgneva esinemissagedusega:

Väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$).

Kõrvaltoimed on igas esinemissageduse rühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

| Organsüsteemi klass | Sagedus | Kõrvaltoimed |
|---------------------------------------|----------------|---|
| <i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i> | Väga harv | Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia |
| <i>Immuunsüsteemi häired</i> | Väga harv | Allergilised reaktsioonid |
| <i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i> | Väga harv | Hüperglükeemia |
| <i>Psühhiaatrilised häired</i> | Aeg-ajalt | Unetus, meeleoluhäired (sealhulgas ärevus), depressioon |
| | Harv | Segasusseisund |
| <i>Närvisüsteemi häired</i> | Sage | Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses) |
| | Aeg-ajalt | Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesiad |
| | Väga harv | 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 mediastiimumi häired</i> | Aeg-ajalt | Düspnoe, nohu |
| | Väga harv | Kõha |
| <i>Seedetrakti häired</i> | Sage | Kõhuvalu, iiveldus |
| | Aeg-ajalt | Oksendamine, düspepsia, seedehäired (sealhulgas kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus |
| | Väga harv | Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia |
| <i>Maksa ja sapiteede häired</i> | Väga harv | Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine* |
| <i>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</i> | Aeg-ajalt | Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, hüperhidroos, pruritus, lööve, eksanteem |
| | Väga harv | Angioödeem, multiformne erüteem, nõgestõbi, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, fotosensitiivsus |
| <i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i> | Sage | Pahkluu turse |
| | Aeg-ajalt | Liigesvalu, 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

Üksikjuhtudel on teatatud ekstrapüramidaalsest sündroomist.

4.9 Üleannustamine

Kogemused tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid

Olemasolevate andmete põhjal võib suur üleannustamine põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ning tõenäoliselt reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas surmaga lõppevat šokki.

Ravi

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

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

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

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Amlodipiin on kaltsiumiiooni sissevoolu inhibiitor, mis kuulub dihüdropüridiini rühma (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumiiooni antagonist), mis pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse. Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihasrakkudele. Amlodipiini stenokardiavastase toime täpne toimemehhanism ei ole täielikult teada, kuid amlodipiin vähendab üldist isheemilist koormust järgmisel kahel viisil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üldist perifeerset vastupanu (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Südame löögisagedus jääb samaks, kuid selline südame koormuse langus vähendab südamelihase energiakulu ja hapnikuvajadust.
2. Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaarterite ja arterioolide laiendamist nii normaalse verevarustusega kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvastust südame pärgarterite spasmiga (Prinzmetali ehk variantstenokardiaga) patsientidel.

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

Stenokardiaga patsientidel pikendab amlodipiini manustamine üks kord ööpäevas üldist füüsilise koormuse taluvuse aega, aega stenokardiahoo alguseni ja aega ST-segmendi 1 mm depressioonini, vähendades nii stenokardiahoo sagedust kui ka glütserüültrinitraadi kasutamist. Amlodipiiniga ei kaasne mingeid metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasma lipiidisisalduses ja seda saab kasutada astma, diabeedi või podagra patsientidel.

Kasutamine südame koronaartõvega (CAD) patsientidel

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

Tabel 1. CAMELOT uuringu oluliste kliiniliste tulemite esinemissagedus

| Tulemid | Kardiovaskulaarsete tüsistuste määr, arv (%) | | | Amlodipiin vs. platseebo | |
|--|--|------------|------------|--------------------------|-----------|
| | Amlodipiin | Platseebo | Enalapriil | Riskimäär (95% UI) | P väärtus |
| <u>Esmane tulemusnäitaja</u> | | | | | |
| Kardiovaskulaarne kõrvaltoime | 110 (16,6) | 151 (23,1) | 136 (20,2) | 0,69 (0,54...0,88) | 0,003 |
| <u>Üksikkomponendid</u> | | | | | |
| Koronaarne revaskulariseerimine | 78 (11,8) | 103 (15,7) | 95 (14,1) | 0,73 (0,54...0,98) | 0,03 |
| Hospitaliseerimine stenokardia näidustusel | 51 (7,7) | 84 (12,8) | 86 (12,8) | 0,58 (0,41...0,82) | 0,002 |
| Mittefataalne MI | 14 (2,1) | 19 (2,9) | 11 (1,6) | 0,73 (0,37...1,46) | 0,37 |
| Insult või TIA | 6 (0,9) | 12 (1,8) | 8 (1,2) | 0,50 (0,19...1,32) | 0,15 |
| Kardiovaskulaarne surm | 5 (0,8) | 2 (0,3) | 5 (0,7) | 2,46 | 0,27 |

| | | | | | |
|---|---------|----------|---------|-----------------------|------|
| | | | | (0,48...12,7) | |
| Hospitaliseerimine SPP näidustusel | 3 (0,5) | 5 (0,8) | 4 (0,6) | 0,59 (0,14...2,47) | 0,46 |
| Elustatud südameseiskus | 0 | 4 (0,6) | 1 (0,1) | NA | 0,04 |
| Uus perifeerse vaskulaarse haiguse juht | 5 (0,8) | 2, (0,3) | 8 (1,2) | 2,6 (0,50...13,4) | 0,24 |

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

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

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

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

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, digitaalsete ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist kardiovaskulaarset suremust. Selles uuringus seostati amlodipiinravi kopsuturse juhtude arvu suurenemisega.

Südameinfarkti ennetamise uuring (ALLHAT)

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

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

Esmaseks tulemusnäitajaks oli koondnäitaja, mis hõlmas fataalset südame isheemiatõbe või mittefataalset müokardiinfarkti. Esmane tulemusnäitaja ei erinenud oluliselt amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul: RM 0,98 95% UI (0,90...1,07) p=0,65. Teistest tulemusnäitajate osas oli südamepuudulikkuse (kardiovaskulaarse kombineeritud koondtulemusnäitaja osa) esinemissagedus oluliselt suurem amlodipiini rühmas võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs. 7,7%, RM 1,38, 95% UI [1,25...1,52] p<0,001). Siiski puudus amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul oluline erinevus igal põhjusel suremuse osas. RM 0,96 95% UI [0,89...1,02] p=0,20.

Kasutamine lastel (vanuses 6 aastat või rohkem)

Uuringus, mis hõlmas 268 valdavalt sekundaarset hüpertooniat põdevat last vanuses 6...17 eluaastat, võrreldi amlodipiini 2,5 mg ja 5 mg annust platseeboga, selgus, et mõlemad annused vähendasid süstoolset vererõhku märgatavalt enam kui platseebo. Erinevus kahe annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajalist mõju kasvule, puberteedile ning üldisele arengule ei ole uuritud. Lapseea amlodipiinravi pikaajaline mõju kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel hilisemas täiskasvanueas ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine, seondumine plasmavalkudega

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

Toit ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon, eritumine

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

Kasutamine maksakahjustuse korral

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

Kasutamine eakatel

Maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on sarnane noortel patsientidel täheldatuga. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, põhjustades AUC ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemist. Südamepuudulikkusega patsientidel erinevates uuritud vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

Kasutamine lastel

Populatsiooni farmakokineetika uuringus osales 74 hüpertooniat põdevat last vanuses 12 elukuud kuni 17 eluaastat (kus 34 patsienti oli vanuses 6...12 eluaastat ning 28 patsienti vanuses 13...17 eluaastat), kes said amlodipiini 1,25 mg kuni 20 mg kas üks või kaks korda ööpäevas. Lastel vanuses 6...12 eluaastat ning noorukitel vanuses 13...17 eluaastat oli tüüpiline oraalne kliirens (CL/F) poistel vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h ning tüdrukutel 16,4 ja 21,3 l/h. Eri indiviidide vahel täheldati ravimi ekspositsiooni osas suuri erinevusi. Andmeid alla 6-aastaste laste kohta on esitatud piiratud hulgal.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsoonitoksilisus

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

Kahjulik toime fertiilsusele

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

Kartsinogeensus, mutageensus

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

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

* Aluseks on 50 kg kehakaaluga patsient.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos (E460)
Kaltsiumvesinikfosfaat (E341)
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

PVC/PVDC/alumiinium blisterpakend
5 aastat.

HDPE pudel
2 aastat
Kõlblikkusaeg pärast esmast avamist: 4 kuud

6.4 Säilitamise eritingimused

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

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blisterpakend.
10, 14, 20, 28, 30, 30x1, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100, 100x1, 200, 250 tabletti.
N100 on pakendatud HDPE pudelitesse PP keeratava korgiga

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ratiopharm GmbH,
Graf-Arco Str. 3,
89079, Ulm,
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Amlodipin-ratiopharm 5 mg: 537307
Amlodipin-ratiopharm 10 mg: 537207

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.02.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 19.10.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2014