

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lofral, 5 mg tabletid
Lofral, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lofral, 5 mg tabletid
Iga tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Lofral, 10 mg tabletid
Iga tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1

3. RAVIMVORM

Tablett

Lofral, 5 mg tabletid
Valged või peaaegu valged, ümmargused katmata tabletid, mille ühele poolele on pressitud “A” ja “5” ning kumerale küljele on pressitud “mp”.
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

Lofral, 10 mg tabletid
Valged või peaaegu valged, ümmargused katmata tabletid, mille ühele poolele on pressitud “A” ja “10” ning kumerale küljele on pressitud “mp”.
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 korral on tavaline algannus 5 mg amlodipiini üks kord ööpäevas, mida võib suurendada maksimaalselt annuseni 10 mg, sõltuvalt patsiendi ravivastusest.

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

Samaaegse tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ning angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite manustamise puhul ei ole amlodipiini annuse kohandamine vajalik.

Patsientide erirühmad

Eakad

Nii noorematel kui ka eakatel patsientidel kasutatakse amlodipiini sarnaseid annuseid, mis on ka võrdselt hästi talutavad. Eakatele on soovitatavad tavaannused, 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 annusvahemiku madalamast annusest (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 vereplasmakontsentratsioonides 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 suukaudne algannus lastele vanuses 6...17 eluaastat on 2,5 mg üks kord ööpäevas, annust võib suurendada maksimaalselt 5 mg-ni üks kord ööpäevas, kui 4-nädalase raviga pole piisavat vererõhu langust saavutatud. Lastel ei ole uuritud suuremaid annuseid kui 5 mg ööpäevas (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Alla 6-aastased lapsed

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus dihüdropüridiini derivaatide, amlodipiini või lõigus 6.1 loetletud mistahes abiainete suhtes;
- raske hüpotensioon;
- šokk (kaasa arvatud kardiogeenne šokk);
- vasakust vatsakesest väljuvate veresoonte ahenemine (sh raskekujuline aordi stenoos);
- ägeda müokardiinfarktijärgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutust ja efektiivsust hüpertensiivse kriisi ajal 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.

Kasutamine maksakahjustusega patsientidel

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja kontsentratsioonikõvera aluse pindala väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Amlodipiini manustamist tuleb seetõttu alustada annusvahemiku madalamast annusest 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 tuleb annust suurendada ettevaatusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Kasutamine neerupuudulikkuse korral

Sellistele patsientidele võib amlodipiini manustada tavalises annuses. Amlodipiini kontsentratsiooni muutus vereplasmas 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 süsteemse saadavuse olulist suurenemist. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline avaldumine 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 manustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon väheneda. Seetõttu tuleb amlodipiini koos CYP3A4 indutseerijatega manustada ettevaatusega.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole soovitatav, sest greipfruit 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 pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Amlodipiini toime 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.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole 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

Ei ole teada kas amlodipiin eritub rinnapiima. Otsus amlodipiiniga ravi või imetamise jätkamise või katkestamise kohta tuleb teha, arvestades rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja amlodipiinist tulenevat kasu emale.

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju 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 käsitlemise võimele. Kui patsiendil esinevad ravimi manustamise tagajärjel pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus olla vähenenud. 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 tabel

Amlodipiini kasutamisel esinenud ja teatatud kõrvaltoimete esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

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, meeleoluhäired (sealhulgas ärevus), depressioon
	Harv	Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sealhulgas diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Sage	Südamepekslemine

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
	Väga harv	Müokardiinfarkt, arütmia (sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düspnoe, nohu
	Väga harv	Kõha
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, düspepsia, seedehäired (sealhulgas kõhulahtisus ja kõhukinnisus), suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liighigistamine, sügelus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, nõgestõbi, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
Lihas-skeleti jasidekoe kahjustused	Sage	Pahkluu turse
	Aeg-ajalt	Liigesvalu, lihasvalu, lihaskrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Tursed, väsimus
	Aeg-ajalt	Valu rindkeres, asteenia, valu, halb enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

*enamasti seotud kolestaasiga

Erandjuhtudel on teatatud ekstrapüramidaalse sündroomi juhtudest.

4.9 Üleannustamine

Andmed tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid

Senistel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sealhulgas fataalset šokki.

Ravi

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

Veresoonte toonuse ja vererõhu taastamiseks võib kasutada vasokonstriktorit, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Intravenoosne kaltsiumglükonaat võib aidata pöörata kaltsiumikanali blokaatori toimeid.

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 vereplasmavalkudega, mistõttu ei ole dialüüsiv.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

Amlodipiin on dihüdropüridiini rühma kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiioonide antagonist) ning pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudes.

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 vähendab seeläbi perifeerset vaskulaarset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuivõrd südame löögisagedus jääb samaks, väheneb alanenud koormusega südames energiatarbimine ning hapnikuvajadus.

2) amlodipiini toime mehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvastust koronaarspasmide (Prinzmetal'i või variantse stenokardia) korral.

Amlodipiini ühekordne annus ööpäevas langetab hüpertooniaga patsientidel vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis kogu 24 tunniks. Amlodipiini toime algab aeglaselt, mistõttu amlodipiini manustamisega ei kaasne kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Stenokardia korral pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevas patsiendi üldist kehalist koormust aega, aega stenokardia ja ST-segmendi 1 mm depressiooni tekkeni ja vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui glütserüültrinitraadi kasutamise vajadust.

Amlodipiini kasutamisel ei ole täheldatud metaboolseid kõrvaltoimeid ega muutusi plasmalipiidide osas, seega sobib amlodipiin kasutamiseks ka haigetele, kes põevad astmat, diabeeti või podagrat.

Kasutamine koronaararterite haigusega patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste juhtude vältimisel koronaararterite haigusega patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), milles osales 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 atsetüülsalitsüülhappega 2 aasta jooksul. Tabelis 1 on toodud efektiivsuse peamised tulemused. Need tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimistega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu koronaararterite haigusega patsientidel.

Tabel 1. Oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus uuringus CAMELOT

Tulemused	Kardiovaskulaarsete tüsistuste esinemissagedus (%)			Amlodipiin vs. platseebo	
	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskide suhe (95% CI)	P väärtus
Esmane tulemusnäitaja Kardiovaskulaarsed tüsistused	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0.69 (0,54...0,88)	0,003
Üksikomponendid					
Pärgarterite 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
Mittefataalne müokardiinfarkt	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37...1,46)	0,37
Insult või transitoorne isheemiline atakk	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

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

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

Platseebokontrolliga uuringus (PRAISE), mille eesmärgiks oli hinnata amlodipiini toimet NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega haigetel, kes said samaaegselt raviks digoksiini, diureetikume ja AKE-inhibiitoreid, selgus, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega seotud suremuse ega kombineeritud haigestumuse ja suremuse riski.

Amlodipiini kasutamise pikaaegses platseebokontrollitud jätkuuuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel, kellel ei olnud südame isheemiatõbe või puudusid sellele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivne leid ning kes said ravi AKE-inhibiitorite, digitaalse ja diureetikumidega stabiilses annuses, ei mõjutanud amlodipiin üldist kardiovaskulaarset suremust. Samas populatsioonis teatati amlodipiiniga seoses sagedamini kopsuturse tekkest.

Südameinfarkti vältiva ravi kliiniline uuring (ALLHAT)

Uuemate medikamentoose 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 ravina võrreldi tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kuni mõõduka hüpertensiooni korral.

Kokku randomiseeriti 33357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või üle selle ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav südame isheemiatõve riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (>6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist) või tõestust muu ateroskleroosilise kardiovaskulaarse haiguse kohta (üldskoor 51,5%), 2. tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogrammi või ehhokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid fataalne südame isheemiatõbi või mittefataalne 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 amlodipiiniannuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaagset mõju laste kasvule, puberteedieale 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, seondumine vereplasmavalkudega

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne kontsentratsioon vereplasmas saabub 6...12 tundi pärast manustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64%...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiinist on seotud plasmavalkudega.

Toidu tarvitamine ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Lõplik eliminatsiooni poolväärtusaeg on 35...50 tundi ning see on kooskõlas ühekordse annustamisega ööpäevas.

Amlodipiin metaboliseeritakse intensiivselt maksas inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiini muutumatu kujul ning 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 suurendada AUC ja poolväärtusaeg. Südamepuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

Kasutamine lastel

74 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 kuni 20 mg üks või kaks korda ööpäevas. Lastel vanuses 6...12 eluaastat ja noorukitel vanuses 13...17 eluaastat oli ravimi kliirens suukaudse manustamise järel vastavalt 22,5 l/h ja 27,4 l/h poistel ning vastavalt 16,4 l/h ja 21,3 l/h tüdrukutel. Eri indiviidide vahel täheldati ravimi ekspositsiooni osas suuri erinevusi. Andmed alla 6-aastaste laste kohta on piiratud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsoonitoksikoloogia

Rottide ja hiirtega läbiviidud reproduktsooniuuringutes ilmneseid inimestele soovitatavast maksimumannusest ligikaudu 50 korda suuremate annuste juures (mg/kg skaalal) poegimise 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 folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus vereplasmas, samuti sperma tihedus, valminud spermatiidide ning Sertoli rakkude arv.

Kartsinogenees, mutogenees

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnunud 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 kehakaalust 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

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

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiiniumblister

Lofral, 5 mg tabletid

Pakendis 10, 20, 30 ja 60 tabletti

Lofral, 10 mg tabletid

Pakendis 30 ja 60 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Mepha Lda.

Lagoas Park, 2740-298

Porto Salvo

Portugal

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Lofral, 5 mg: 547407

Lofral, 10 mg: 547307

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11.05.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.08.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud septembris 2012