

# RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine Actavis, 5 mg tabletid  
Amlodipine Actavis, 10 mg tabletid

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*5 mg tabletid*

Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (besilaadina).

*10 mg tabletid*

Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (besilaadina).

INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Tablett.

Amlodipine Actavis 5 mg tablett: valge, katmata, ümmargune, lame tablett (8 mm) poolitusjoon ühel küljel ja sisse pressitud märged „AB5“ teisel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annuseks.

Amlodipine Actavis 10 mg tablett: valge, katmata, ümmargune, lame tablett (10 mm) poolitusjoon ühel küljel ja sisse pressitud märged „AB10“ 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

Hüpertensiooni ja stenokardia ravis on algannuseks 5 mg amlodipiini üks kord ööpäevas, mida võib lähtuvalt patsiendi individuaalsest reaktsioonist suurendada maksimaalselt 10 mg-ni ööpäevas.

Hüpertensiooniga patsientidele on amlodipiini kasutatud kombinatsioonis tiasiiddiureetikumidega, alfablokaatoritega, beetablokaatoritega või AKE inhibiitoritega. Stenokardiat põdevatel patsientidel võib Amlodipine Actavis't kasutada monoterapijana või kombineerituna teiste stenokardiaavastaste ravimitega patsientidel, kelle stenokardia on kupeeritud nitraatidega ja/ või adekvaatses annuses beetablokaatoridega.

Amlodipine Actavis'e annuse kohandamine ei ole samaaegsel tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja AKE inhibiitorite kasutamisel vajalik.

### Eripopulatsioonid

#### Eakad patsiendid

Amlodipiin, kasutatatuna nii eakatel kui noortel patsientidel sarnastes annustes, oli võrdselt talutav. Eakatele patsientidele on näidustatud tavaline annus, kuid annuse suurendamisel on vajalik ettevaatus (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

#### Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidele ei ole annustamisskeemi määratletud, seetõttu tuleb amlodipiini manustada ettevaatusega ning alustada madalamatest annustest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb alustada ravi amlodipiini madalaimate annustega ning annust tiitrida aeglaselt.

#### Neerukahjustusega patsiendid

Amlodipiini plasmakontsentratsioonide muutused ei ole korrelatsioonis neerukahjustusega, seega on soovitatav tavaline annustamine. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

#### Lapsed

##### *Hüpertensiooniga 6...17-aastased lapsed ja noorukid*

Soovitatav antihüpertensiivne suukaudne algannus pediatrilistel patsientidel vanuses 6...17 eluaastat on 2,5 mg üks kord ööpäevas, mida võib suurendada kuni 5 mg üks kord ööpäevas, kui eesmärgiks seatud vererõhku ei saavutata 4 nädala jooksul. Suuremaid annuseid kui 5 mg ööpäevas ei ole pediatrilistel patsientidel uuritud (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

2,5 mg annust on võimalik saada Amlodipine Actavis'e 5 mg tablettide poolitamise teel, kuna tabletid on toodetud nii, et neid saab jagada võrdseteks annusteks.

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

Andmed pole saadaval.

#### Manustamisviis

Tablett suukaudseks manustamiseks.

### **4.3 Vastunäidustused**

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- ülitundlikkus amlodipiini, dihüdropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.
- raske hüpotensioon.
- šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk).
- vasaku vatsakese väljavoolu obstruktsioon (nt raske aordistenoos).
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus peale ägedat müokardiinfarkti.

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

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

#### *Südamepuudulikkusega patsiendid*

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatlikult. Pikaajalises platseeboga kontrollitud uuringus, kus osalesid raske südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA III ja IV klass), oli kopsuturse esinemissagedus amlodipiiniga ravitud patsientidel suurem kui platseebogrupis (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini tuleb kasutada ettevaatusega südame paispuudulikkusega patsientidel, kuna need võivad suurendada hilisema kardiovaskulaarse tüsistuse ja suremuse riski.

#### *Kasutamine maksakahjustusega patsientidel*

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused kõrgenenud; annustamissoovitusi ei ole veel antud. Seega tuleb neil patsientidel alustada ravi amlodipiini madalaimate annustega ning nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel tuleb olla ettevaatlik. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglasem annuse tiitrimine ja tähelepanelik jälgimine.

#### *Kasutamine eakatel patsientidel*

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

#### *Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel*

Selliste patsientide puhul võib kasutada amlodipiini tavalisi annuseid. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonis ei ole korrelatsioonis neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Teiste ravimite mõju amlodipiinile*

CYP3A4 inhibiitorid: amlodipiini samaaegne kasutamine tugevate või mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (proteaasi inhibiitorid, asooli rea seenevastased ravimid, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võib märkimisväärselt tõsta amlodipiini ekspositsiooni. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline tõlgendamine võib olla rohkem väljendunud eakatel patsientidel. Seega võib vajalikuks osutuda kliiniline järelvalve ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: informatsioon CYP3A4 indutseerijate toime kohta amlodipiinile puudub. CYP3A4 indutseerijatega (nt rifampitsiin, liht-naistepuna ürt) koos manustamine võib põhjustada amlodipiini plasmakontsentratsiooni vähenemise. Amlodipiini ja CYP3A4 indutseerijate koosmanustamisel on vajalik ettevaatus.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahla ei ole soovitatav kuna mõnedel patsientidel võib biosaadavus suurened, millest tulenevalt suureneb ka vererõhku alandav toime.

Dantroleen (infusioon): pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist täheldati loomadel hüperkaleemiga seotud letaalsel ventrikulaarset fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit. Maliigsele hüpertermiale vastuvõtlikel patsientidel ja maliigse hüpertermia ravi puhul on hüperkaleemia riski tõttu soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatorite, nagu amlodipiin, koosmanustamist.

#### *Amlodipiini mõjud teistele ravimitele*

Amlodipiini vererõhku alandav toime suurendab teiste antihüpertensiivsete omadustega ravimite vererõhku alandavat toimet.

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

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini ja 80 mg simvastatiini korduvate annuste koosmanustamine põhjustas simvastatiini kontsentratsiooni suurenemist 77%, võrreldes ainult simvastatiini kasutamisega. Patsientide puhul, kes kasutavad amlodipiini, tuleb simvastatiini annuseid piirata 20 mg-ni ööpäevas.

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

#### *Rasedus*

Andmed amlodipiini ohutu kasutamise kohta raseduse ajal puuduvad.

Loomadel täheldati suurtes annustes kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Amlodipiini kasutamine raseduse ajal on soovitatav ainult juhul, kui puudub ohutum alternatiivravi ja kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

#### *Imetamine*

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

#### *Fertiilsus*

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on teatatud spermatoosidide peades aset leidnud pöörduvatest biokeemilistest muutustest. Amlodipiini potentsiaalse toime kohta viljakusele on kliinilisi andmeid ebapiisavalt. Ühes rottidel läbi viidud uuringus leiti kõrvaltoimeid isaste rottide fertiilsusele (vt lõik 5.3).

### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Amlodipiin võib avaldada vähest või mõõdukat mõju autojuhtimisele ja masinatega töötamise võimele. Kui amlodipiini kasutatavatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus häiritud olla. Soovitatav on ettevaatus, eriti ravi alguses.

### **4.8 Kõrvaltoimed**

#### Ohutusprofili kokkuvõte

Ravi ajal on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed unisus, pearinglus, peavalu, palpitatsioonid, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, pahklude turse, tursed ja nõrkus.

#### Kõrvaltoimete loetelu

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: ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv: ( $< 1/10000$ ).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
<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, meeleolu muutused (sh ärevus), depressioon
	Harv	Segasus
<i>Närvisüsteemi häired</i>	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, maitsetundlikkuse häired, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
<i>Silma kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh diploopia)
<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Aeg-ajalt	Tinnitus
<i>Südame häired</i>	Sage	Südame pekslemine
	Väga harv	Müokardi infarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)
<i>Vaskulaarsed häired</i>	Sage	Nahaõhetus

	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Aeg-ajalt	Düspnoe, riniit.
	Väga harv	Kõha
<i>Seedetrakti häired</i>	Sage	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, düspepsia, muud sooletegevuse muutused (sh diarröa 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, naha värvimuutus, liighigistamine, sügelus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke'i turse, valgustundlikkus
	Väga harv	Valgustundlikkus
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Sage	Pahkluu turse
	Aeg-ajalt	Artralgia, müalgia, lihaskrambid, seljavalu
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Aeg-ajalt	Urineerimishäired, noktuuria, sagenenud urineerimine
<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 suurenemine, kehakaalu vähenemine.

\*enamasti koos kolestaasiga

Erandlikel juhtudel on teatatud ekstrapüramidaalsest sündroomist.

#### 4.9 Üleannustamine

Kogemusi tahtliku üleannustamise kohta inimestel on vähe.

##### *Sümptomid*

Olemasolevate andmete põhjal võib suur üleannustamine põhjustada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On kirjeldatud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud letaalse lõppega šokini.

##### *Ravi*

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset südameveresoonekonda toetavat ravi, kaasa arvatud südame- ja hingamistöö pidev jälgimine, jäsemete kõrgemale tõstmine ning tsirkuleeriva vedeliku mahu ja uriini koguse jälgimine.

Veresoonekonna toonuse ja vererõhu taastamisel võib olla kasu vasokonstriktorite manustamisest, kui nende kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kaltsiumikanali blokaadist tingitud toimete pöördumiseks võib olla kasulik intravenoosse kaltsiumglükonaadi manustamine.

Mõningatel juhtudel võib aidata maoloputus. Katsed tervete vabatahtlikega on näidanud, et aktiivsöe manustamisel kuni kaks tundi pärast 10 mg amlodipiini võtmist väheneb amlodipiini imendumiskiirus.

Kuna amlodipiin on tugevalt plasmavalkudega seotud, 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 kaltsiumiooni sissevoolu inhibiitor, mis kuulub dihidropüridiini guppi (aeglane kaltsiumikanali blokaator või kaltsiumioonide antagonist) ja pärsib transmembraanset kaltsiumioonide sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivne toimemehhanism on tingitud otsesest lõõgastavast toimest arteriaalse veresoonekonna silelihastesse.

Amlodipiini stenokardiat leevendava toime mehhanismi ei ole täielikult selgitatud, kuid amlodipiin vähendab isheemiat läbi kahe järgmise mehhanismi:

1) Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades nii üldist perifeerset vastupanu (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuna südametöö püsib stabiilsena, väheneb südame koormuse energiakulu ning lisaks ka müokardi hapnikuvajadus.

2) Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka põhiliste koronaararterite ja -arterioolide dilatatsiooni nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. See dilatatsioon suurendab südamelihase hapnikuvarustust patsientidel, kes põevad südamearteri spasmi (Printzmetali või muu stenokardia).

Hüpertensiooniga patsientidel vähendab üks kord ööpäevas manustatud ravim vererõhku (nii lamavas kui ka seisvas asendis) kliiniliselt olulisel määral 24-ks tunniks. Tulenevalt aeglasest toimest ei esine amlodipiini manustamisel ägedat hüpotensiooni.

Stenokardiaga patsientidel suurendab üks kord ööpäevas manustatud amlodipiin üldise füüsilise koormuse taluvuse aega, pikendab aega stenokardiahoo tekkeni ja ST-segmendi 1 mm depressiooni tekkeni ning vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui ka vajadust glütserüültrinitraadi tablettide järele.

Amlodipiini ei ole seostatud ühegi metaboolse kõrvaltoimega ega vereplasma lipiididesisalduse muutustega ning on seeläbi sobilik kasutada astma, diabeedi ja podagra patsientidele.

#### *Kasutamine südame isheemiatõvega (coronary artery disease, CAD) patsientidel*

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste sündmuste vältimisel koronaararterite haigusega (CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekesuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), 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. CAMELOT uuringu kliiniliselt olulised tulemused**

<u>Kardiovaskulaarsed sümptomid,</u>	<u>Amlodipiin vs. Platseebo</u>
<u>Nr. (%)</u>	

Tulemus	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Risk (95% CI)	p-väärtus
<u>Primaarne tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	110 (16.6)	151 (23.1)	136 (20.2)	0.69 (0.54...0.88)	.003
<u>Individaalsed komponendid</u>					
Koronaarne revaskularisatsioon	78 (11.8)	103 (15.7)	95 (14.1)	0.73 (0.54...0.98)	.03
Stenokardiaga hospitaliseerimine	51 (7.7)	84 (12.8)	86 (12.8)	0.58 (0.41...0.82)	.002
Mitte-fataalne MI	14 (2.1)	19 (2.9)	11 (1.6)	0.73 (0.37...1.46)	.37
Insult või TIA	6 (0.9)	12 (1.8)	8 (1.2)	0.50 (0.19...1.32)	.15
Kardiovaskulaarne surm	5 (0.8)	2 (0.3)	5 (0.7)	2.46 (0.48...12.7)	.27
SPP-ga hospitaliseerimine	3 (0.5)	5 (0.8)	4 (0.6)	0.59 (0.14...2.47)	.46
Elustatud südameinfarkt	0	4 (0.6)	1 (0.1)	Ei kohaldata	.04
Taas-esinev perifeerne vaskulaarne haigus	5 (0.8)	2 (0.3)	8 (1.2)	2.6 (0.50...13.4)	.24

Lühendid: SPP, südame paispuudulikkus; CI (*confidence interval*), usaldusvahemik; MI, müokardiinfarkt; TIA (*transient ischemic attack*), mööduv isheemiline atakk.

#### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

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

Platseeboga kontrollitud uuring (PRAISE), mis oli mõeldud NYHA järgi III...IV klassi südamepuudulikkusega ning digoksiini, diureetikume ja ACE inhibiitoreid manustanud patsientide hindamiseks on näidanud, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega patsientidel suremusrisiki ega suremuse/haigestumuse ühisrisiki.

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 ACE inhibiitoreid, digitaalsete preparaate ja diureetikume, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Samal populatsioonil kaasnesid amlodipiinraviga sagedasemad teated kopsutursest.

#### **Südameinfarkti preventsiiooni uuring (ALLHAT)**

Randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring ALLHAT (*the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial*) viidi läbi eesmärgiga võrrelda amlodipiini 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg ööpäevas (ACE-inhibiitor) tiasiiddiureetikum kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral esimese rea ravina. Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiivset patsienti vanuses  $\geq 55$  aastat ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul. Patsientidel oli vähemalt üks südame isheemiatõve (CHD) lisariskifaktor, mille hulka kuuluvad: eelnev müokardiinfarkt või insult ( $>6$  kuud enne uuringusse kaasamist) või dokumenteeritult muu aterosklerootiline südame-veresoonkonna haigus (CVD) (kokku 51,5% patsientidest), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C  $< 35$  mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehkardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamine käesoleval hetkel (21,9%).

Primaarseks tulemusnäitajaks oli kombinatsioon fataalse CHD või mittefataalse müokardiinfarktiga. Amlodipiinravi ja klorotiasiidravi esmase tulemusnäitaja vahel ei esinenud märkimisväärset erinevust: RR 0,98 95% CI (0,90...1,07)  $p=0,65$ . Sekundaarsete tulemusnäitajate hulgas oli südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) juhtude määr märkimisväärselt kõrgem amlodipiini grupis võrreldes klorotiasiidi saanute grupiga (10,2% vs 7,7%; RR 1,38; 95% CI,

[1,25...1,52]  $p < 0,001$ ). Siiski ei olnud üldsuremusel amlodipiinravi puhul ja klorotiasiidravi puhul märkimisväärseid erisusi. RR 0,96 95% CI (0,89...1,02)  $p = 0,20$ .

#### *Lapsed (6-aastased ja vanemad)*

Uuring, kus osales 268 last vanuses 6...17 aastat, kellel esines domineerivalt sekundaarne hüpertensioon, näitas amlodipiini annuste 2,5 mg ja 5,0 mg võrdlus platseeboga, et mõlemad annused vähendasid süstoolset vererõhku oluliselt rohkem kui platseebo. Erinevus kahe annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajalist mõju kasvule, puberteedile ja üldisele arengule ei ole uuritud. Samuti ole tõestatud lapsea amlodipiinravi pikaajaline efektiivsus kardiovaskulaarse haigestumise ja suremuse vähendamisele hilisemas täiskasvanueas.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

Raviannuste suukaudse manustamise järel imendub amlodipiin hästi ning saavutab maksimaalse vere plasmakontsentratsiooni 6...12 tundi pärast manustamist. Amlodipiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 64%...80%. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et amlodipiini seonduvus plasmavalkudega on ligikaudu 97,5%.

Toit ei mõjuta amlodipiini biosaadavust.

#### *Biotransformatsioon/eritumine*

Plasma terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on vahemikus ligikaudu 35...50 tundi ning vastab ühekordsele päevaannusele. Amlodipiin metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivsete metaboliitidena, 10% on lähteainena ning 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Amlodipiini kasutamise kohta maksakahjustusega patsientidel on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens vähenenud, mistõttu on poolväärtusaeg pikenenud ja AUC suurenenud ligikaudu 40%...60%.

#### *Kasutamine eakatel patsientidel*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on eakatel ja noorematel patsientidel sama. Eakatel patsientidel võib kliirens väheneda, põhjustades kontsentratsioonikõvera aluse pindala (AUC) ja lõpliku eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemise. Südame paispuudulikkusega patsientidel olid patsientide vanusegrupi uuringutes AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemised ootuspärased.

#### Kasutamine lastel

Populatsiooni farmakokineetika uuring viidi läbi 74 hüpertensiivse lapsega, vanuses 1 kuni 17 aastat (34 patsienti olid 6...12-aastased ja 28 patsienti 13...17-aastased), kes said amlodipiini vahemikus 1,25...20 mg kas ööpäevase üksikannusena või kahe osaannusena. 6...12-aastastel lastel ja 13...17-aastastel noorukitel oli tüüpiline suukaudne kliirens (CL/F) vastavalt 22,5 ja 27,4 l/h poistel ja vastavalt 16,4 ja 21,3 l/h tüdrukutel. Täheldati inimestevahelist laia varieeruvust tsirkuleeriva aine kontsentratsiooni osas. Alla 6-aastaste laste kohta registreeritud andmed on piiratud.

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

#### Reproduktiivtoksilisus

Reproduktiooni uuringud rottidel ja hiirtel on näidanud poegimisaja edasilükkumist, poegimisaja pikenedamist ja poegade suurenenud suremust annuste puhul, mis on ligikaudu 50 korda suuremad inimestel soovitatud maksimaalsetest annustest mg/kg kohta.

#### Toime fertiilsusele



Amlodipiiniga ravitud rottidel (isasloomad 64 päeva ja emasloomad 14 päeva enne paaritamist) ei ilmnenud toimet fertiilsusele annuses kuni 10 mg/kg/päevas (8 korda\* suurem kui maksimaalne soovituslik päevadoos inimesele, lähtudes 10 mg/m<sup>2</sup> kohta). Teises uuringus isaste rottidega, keda raviti amlodipiinbesilaadiga 30 päeva vältel annuses, mis on võrreldav inimesel kasutatud annustega tuginedes mg/kg kohta, täheldati folliikulit stimuleeriva hormooni ja testosterooni taseme vähenemist vereplasmas ning sperma tiheduse ja küpsenud spermatoosoidide ja Steroli rakkude vähenemist.

#### Kartsinogeensus, mutageensus

Kahe aasta vältel amlodipiiniga (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad päevaannustele 0,5; 1,25 ja 2 mg/kg/päevas) ravitud hiirtel ja rottidel ei ilmnenud mingisuguseid kartsinogeensusse tunnuseid. Suurim annus (mg/m<sup>2</sup> 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 toimetetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos  
Kaltsiumvesinikfosfaat  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Magneesiumstearaat

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blister (PVC/PVDC-Al), pakendi suurused: 10, 20, 28, 30, 50, 60, 100 või 300 (30x10, haiglapakend) tabletti.

Plastik pudel (HDPE), mis on suletud turvarõngaga tõmmatava korgiga (LDPE), pakendi suurused: 20, 50, 100 või 300 (30x10, haiglapakend) 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**

Actavis Group hf.,  
Reykjavíkurvegi 76-78,  
220 Hafnarfjörður,  
Ísland

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Amlodipine Actavis, 5mg: 603608  
Amlodipine Actavis, 10 mg: 603508

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.10.2008  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.01.2012

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** septembris 2012