

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine Accord 5 mg, tabletid  
Amlodipine Accord 10 mg, tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Amlodipine Accord 5 mg*

Iga tablett sisaldab amlodipiinbesilaati koguses, mis vastab 5 mg amlodipiinile.

*Amlodipine Accord 10 mg*

Iga tablett sisaldab amlodipiinbesilaati koguses, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

INN: *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg: valged ümmargused kaksikkumerad ligikaudu 6,6 mm tabletid.

10 mg: valged ümmargused kaksikkumerad ligikaudu 8,5 mm tabletid.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.

Krooniline stabiilne stenokardia

Vasospastiline (Prinzmetali) stenokardia.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

##### Annustamine

##### *Täiskasvanud*

Nii hüpertensiooni kui ka stenokardia ravis on tavaline algannus 5 mg üks kord ööpäevas ning seda võib suurendada maksimaalannuseni 10 mg, sõltuvalt patsiendi reageerimisest ravile.

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

Samaaegse tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ning angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite manustamise puhul ei ole Amlodipine Accord'i annuse kohandamine vajalik.

##### Patsientide erirühmad

### *Eakad*

Nii noorematel kui ka eakatel patsientidel kasutatakse sarnaseid amlodipiini 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 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 plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega, mistõttu soovitatakse kasutada tavalisi annuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

### Lapsed

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

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).

Amlodipiini 2,5 mg annused ei ole selle ravimi puhul võimalikud.

#### *Alla 6-aastased lapsed*

Andmed puuduvad.

### Manustamisviis

Suukaudsed tabletid.

## **4.3 Vastunäidustused**

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- raske hüpotensioon;
- šokk (sh kardiogeenne šokk);
- vasaku vatsakese väljavoolutee obstruktsioon (nt raske aordistenoos);
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardi infarkti.

## **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi ajal ei ole tõestatud.

### *Südamepuudulikkusega patsiendid*

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajalises platseebokontrolliga uuringus teatati kopsuturse suuremast esinemissagedusest amlodipiiniga ravitud grupis platseeborühmaga võrreldes (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid sh amlodipiini kasutada ettevaatusega, kuna need võivad suurendada tulevaste kardiovaskulaarjuhtude ja surevuse riski.

### *Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel*

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamise soovitusi ei ole veel antud. Amlodipiini manustamist tuleb seetõttu alustada annustamisvahemiku madalamast annusest ja ettevaatlik tuleb olla nii ravi

alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientide korral võib aeglane annuse titreerimine ning hoolikas monitooring osutada vajalikuks.

#### *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 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 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.

Ei ole soovitatav manustada amlodipiini koos greibiga või greibimahlaga, kuna see võib suurendada mõne patsiendi biosaadavust põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon): loomadel täheldati pärast verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamist hüperkaleemiaga seotud letaalse lõppega ventrikulaarse fibrillatsiooni teket ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia tekke ohu tõttu on soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatorite nt amlodipiini koosmanustamist patsientidele, kellel on pahaloomulise hüpertermia tekke eelsoodumus ja samuti pahaloomulise hüpertermia ravi ajal.

#### *Amlodipiini toime teistele ravimitele*

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet .

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

Simvastatiin: 10 mg amlodipiini mitmekordne samaaegne koosmanustamine 80 mg simvastatiiniga suurendas simvastatiini ekspositsiooni 77 % võrreldes sellega, kui simvastatiini manustati üksinda. Patsientide puhul, kes kasutavad amlodipiini, tuleb simvastatiini annuseid piirata 20 mg-ni ööpäevas.

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

#### *Rasedus*

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole tõestatud.

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

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

#### *Imetamine*

Ei ole teada, kas amlodipiin eritub rinnapiima.

Rinnaga toitmise jätkamine/katkestamine või ravi jätkamine/katkestamine amlodipiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja amlodipiinravi kasu emale.

#### *Fertiilsus*

Mõnedel patsientidel, keda on ravitud kaltsiumikanali blokaatoritega, on esinenud pöörduvad biokeemilised muutused spermatoosidide peaosas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidel tehtud uuringus täheldati kahjulikku toimet isasloomade fertiilsusele (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 nende reaktsioonikiirus olla kahjustatud. 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.

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 esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

##### *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, meeleolumuutused (sh ärevus), depressioon

Harv: segasus

##### *Närvisüsteemi häired*

Sage: unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alustamisel)

Aeg-ajalt: treemor, düsgeusia, minestus, hüpoesteesia, paresteesia

Väga harv: hüpertoonia, perifeerne neuropaatia

##### *Silma kahjustused*

Aeg-ajalt: nägemishäired (sh diploopia)

##### *Kõrva ja labürindi kahjustused*

Aeg-ajalt: tinnitus

##### *Südame häired*

Aeg-ajalt: südamepekslemine

Väga harv: müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)

#### *Vaskulaarsed häired*

Sage: nahaõhetus

Aeg-ajalt: hüpotensioon

Väga harv: vaskuliit

#### *Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired*

Aeg-ajalt: düspnoe, riniit

Väga harv: kõha

#### *Seedetrakti häired*

Sage: kõhuvalu, iiveldus

Aeg-ajalt: oksendamine, düspepsia, muutused sooletegevuses (sh 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, naha värvuse muutus, hüperhidroos, kihelus, lööve, eksanteem

Väga harv: angioödem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödem, valgustundlikkus

#### *Lihaskoe ja sidekoe kahjustused*

Sage: pahklupiirkonna turse

Aeg-ajalt: lihaskrambid, seljavalu

#### *Neerude ja kuseteede häired*

Aeg-ajalt: urineerimishäire, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus

#### *Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired*

Aeg-ajalt: impotentsus, günekomastia

#### *Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid*

Sage: turse, väsimus

Aeg-ajalt: valu rinnus, asteenia, valu, halb enesetunne

#### *Uuringud*

Aeg-ajalt: kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

\*enamasti seotud kolestaasiga

On teatatud ekstrapüramidaalse sündroomi erandjuhtudest.

#### 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](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## **4.9 Üleannustamine**

Tahtliku üleannustamise kohta inimestel on kogemus vähene.

*Sümptomid:*

Olemasolevad andmed näitavad, et suur üleannustamine võib põhjustada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On teatatud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud surmaga lõppeva šokini.

*Ravi:*

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

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

Mõnel juhul võib kasulikuks osutada maoloputus. Sõe manustamine tervetele vabatahtlikele kuni kaks tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tunduvalt amlodipiini imendumist.

Kuna amlodipiin seondub tugevasti proteiinidega, ei ole dialüüsist tõenäoliselt kasu.

## **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 (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiioonide antagonist) ning pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

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 toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvarustust koronaarspasmide (Prinzmetali või variantne stenokardia) korral.

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.

Stenokardia korral pikendab amlodipiini ühekordne manustamine ööpäevas patsiendi üldist kehalise koormuse aega, aega stenokardia ja ST segmendi 1 mm depressiooni tekkeni ja vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui glütserültrinitraadi kasutamise vajadust.

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

*Kasutamine koronaararterite haigusega (ingl Coronary Artery Disease, CAD) patsientidel*

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste juhtude vältimisel koronaararterite haigusega (CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises 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 ravi amlodipiiniga oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimisega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu koronaarterite haigusega patsientidel.

**Tabel 1. Oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus uuringus CAMELO**

Tulemused	Kardiovaskulaarsete sündmuste arv (%)			Amlodipiin vs Platseebo	
	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskisuhe (95% CI)	P väärtus
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarsed kõrvalnähud	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54...0,88)	0,003
<u>Üksikkomponendid</u>					
Koronaarne revaskularisatsioon	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54...0,98)	0,03
Hospitaliseerimine stenokardia tõttu	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41...0,82)	0,002
Mitteletaalne 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 (ingl *confidence interval*); TIA – transitoorne isheemiline atakk

#### *Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel*

NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel läbi viidud 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 ACE-inhibiitoreid, selgus, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega seotud suremuse ega kombineeritud haigestumuse ja suremuse riski.

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

#### *Südameinfarkti vältiva ravi kliiniline uuring (ALLHAT)*

Uuemate medikamentoosse ravi meetodite võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse-suremuse uuring, mida nimetati südameinfarkti vältimiseks tehtava hüpertensioonivastase ja lipiide vähendava ravi uuringuks (ingl *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 (ACE-inhibiitor) esmase ravina 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 südame isheemiatõve 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 südame isheemiatõbi 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 amlodipiiniannuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

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

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

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

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne plasmakontsentratsioon 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 suurenda 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 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 ilmned 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/m<sup>2</sup> 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, mutagenees*

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/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 toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

\* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Mikrokristalliline tselluloos  
Naatriumtärklisglükolaat  
Magneesiumstearaat  
Dinaatriumvesiniktsitraat  
Krospovidoon  
Kroskarmelloosnaatrium

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

PVC/PVdC fooliumist ja alumiiniumfooliumist blisterpakendid.

5 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletti.  
10 mg: 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100 tabletti.  
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road  
North Harrow, Middlesex  
HA1 4HF,  
Ühendkuningriik

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg: 757911  
10 mg: 757811

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

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.09.2011  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25.11.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud novembris 2013**