

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Framsyl, 8 mg/5 mg, kõvakapslid
Framsyl, 8 mg/10 mg, kõvakapslid
Framsyl, 16 mg/5 mg, kõvakapslid
Framsyl, 16 mg/10 mg, kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Framsyl 8 mg/5 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili ja 5 mg amlodipiini, mis vastab 6,935 mg amlodipiinbesilaadile.

Framsyl 8 mg/10 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 8 mg kandesartaantsileksetiili ja 10 mg amlodipiini, mis vastab 13,87 mg amlodipiinbesilaadile.

Framsyl 16 mg/5 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 5 mg amlodipiini, mis vastab 6,935 mg amlodipiinbesilaadile.

Framsyl 16 mg/10 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 16 mg kandesartaantsileksetiili ja 10 mg amlodipiini, mis vastab 13,87 mg amlodipiinbesilaadile.

INN. *Amlodipinum, Candesartanum.*

Teadaolevat toimet omavad abiained

Framsyl 8 mg/5 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 101,95 mg laktoosmonohüdraati.

Framsyl 8 mg/10 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 211,90 mg laktoosmonohüdraati.

Framsyl 16 mg/5 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 203,90 mg laktoosmonohüdraati.

Framsyl 16 mg/10 mg, kõvakapslid:

Üks kõvakapsel sisaldab 203,90 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel

Framsyl 8 mg/5 mg, kõvakapslid:

kõvad želatiinkapslid, suurus nr 3, kapslikaas: läbipaistmatu tumekollane; kapslikeha: läbipaistmatu valge.

Kapslite sisu: valged kuni valkjad graanulid.

Framsyl 8 mg/10 mg, kõvakapslid:

kõvad želatiinkapslid, suurus nr 1, kapslikaas: läbipaistmatu kollane, musta trükiga „AML 10“; kapslikeha: läbipaistmatu valge, musta trükiga „CAN 8“.

Kapslite sisu: valged kuni valkjad graanulid.

Framsyl 16 mg/5 mg, kõvakapslid:

kõvad želatiinkapslid, suurus nr 1, kapslikaas: läbipaistmatu kahvatukollane, musta trükiga „AML 5“; kapslikeha: läbipaistmatu valge, musta trükiga „CAN 16“.

Kapslite sisu: valged kuni valkjad graanulid.

Framsyl 16 mg/10 mg, kõvakapslid:

kõvad želatiinkapslid, suurus nr 1, kapslikaas: läbipaistmatu valge; kapslikeha: läbipaistmatu valge.

Kapslite sisu: valged kuni valkjad graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Essentsiaalse hüpertensiooni ravi täiskasvanutel, kellel amlodipiini ja kandesartaani samade annuste koosmanustamine on taganud piisava vererõhu languse.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Framsyli soovitatav annus on üks kapsel ööpäevas.

Patsiendid peavad kasutama eelnevalt eraldi kandesartaani ja amlodipiiniga saadud ravile vastavaid tugevusi.

Fikseeritud annuste kombinatsioon ei sobi ravi alustamiseks.

Juhul kui on vajalik annuse muutmine, tuleb toimeainete individuaalsed annused tiitrida eraldi.

Amlodipiini maksimaalne ööpäevane annus on 10 mg ja kandesartaantsileksetiili maksimaalne ööpäevane annus on 32 mg.

Patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja annust korrigeerida. Eakate patsientide annust suurendades tuleb olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Väga eakate patsientide kohta on teavet vähe.

Neerukahjustus (vt ka lõik 4.4)

Kerge kuni mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole vaja annust muuta. Mõõduka neerukahjustustega patsientidel on soovitatav jälgida kaaliumi ja kreatiini sisaldust. Raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega (kreatiini kliirens < 15 ml/min) või hemodialüüsi saavatel patsientidel on kogemus piiratud. Soovitatakse olla ettevaatlik. Muutused amlodipiini plasmakontsentratsioonides ei ole seotud neerufunktsiooni kahjustuse raskusastmega, seetõttu soovitatakse kasutada tavalisi annuseid. Amlodipiin ja kandesartaantsileksetiil ei ole dialüüsitavad.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel tuleb Framsyli manustada ettevaatusega. Framsyl on vastunäidustatud raske maksakahjustusega ja/või kolestaasiga patsientidel (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Framsyli ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel lastel ei ole kindlaks tehtud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Suukaudne.

Framsyli võib võtta koos toiduga või ilma. Framsyli soovitatakse võtta koos vedelikuga.

4.3 Vastunäidustused

- Ülitundlikkus toimeainete, dihidropüridiini derivaatide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes;
- raseduse teine ja kolmas trimester (vt lõigud 4.4 ja 4.6);
- sapiteede obstruktiivne haigus ja raske maksakahjustus;
- šokk (kaasa arvatud kardiogeenne šokk);
- raske hüpotensioon;
- südame vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordistenoos);
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti;
- Framsyli samaaegne kasutamine aliskireeni sisaldavate ravimitega on vastunäidustatud suhkurtõve või neerukahjustusega ($GFR < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) patsientidele (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kandesartaan

Rasedus

Ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega ei tohi alustada raseduse ajal. Kui ravi jätkamist angiotensiin II retseptori antagonistidega ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasestumist planeerival patsiendil antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi angiotensiin II retseptori antagonistidega otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga (vt lõigud 4.3 ja 4.6).

Neeruarteri stenoos

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi mõjutavad ravimid, sealhulgas angiotensiin II retseptori antagonistid (AIIRA-d), võivad bilateraalse neeruarteri stenoosiga või ainsa neeru arteri stenoosiga patsientidel suurendada kusihappe ja kreatiniini sisaldust veres.

Neerukahjustus

Sarnaselt teistele reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi pärssivatele ravimitele võib ka kandesartaan tundlikel patsientidel mõjutada neerufunktsiooni.

Kui kandesartaani kasutatakse neerukahjustusega hüpertensiivsetel patsientidel, on soovitatav regulaarselt jälgida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis. Väga raske või lõppstaadiumis neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens $< 15 \text{ ml/min}$) on kogemus piiratud. Nendel patsientidel tuleb kandesartaani annust ettevaatlikult tiitrida, jälgides vererõhku.

Südamepuudulikkusega patsientide puhul tuleb perioodiliselt hinnata neerufunktsiooni, eriti 75-aastastel või vanematel ning kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel. Kandesartaani sobiliku annuse tiitrimisel on soovitatav jälgida kreatiniini ja kaaliumi sisaldust seerumis. Kliinilised uuringud südamepuudulikkusega patsientidel ei hõlmanud patsiente, kelle seerumi kreatiniini sisaldus oli $> 265 \text{ mikromooli/l}$ ($> 3 \text{ mg/dl}$).

Hemodialüüs

Dialüüsi käigus võib vererõhk olla eriti tundlik AT_1 -retseptorite blokaadile plasma mahu vähenemise ja reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiveerumise tõttu. Seetõttu on hemodialüüsi patsientidel vaja kandesartaani annust hoolikalt tiitrida ning vererõhku jälgida.

Neerusiirdamine

Hiljutise neerusiirdamisega patsientidele kandesartaani manustamise kogemus puudub.

Hüpotensioon

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal kandesartaaniga tekkida hüpotensioon. See võib samuti tekkida intravaskulaarse vedelikumahu vähenemisega hüpertensiivsetel patsientidel, nt diureetikumide suurte annuste kasutamisel.

Ravi tuleb alustada ettevaatlikult ning hüpovoleemia korrigeerida.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

On tõendeid, et AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegne kasutamine suurendab hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a ägeda neerupuudulikkuse) riski. Seetõttu ei soovitata RAAS-i kahekordset blokaadi AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori blokaatorite või aliskireeni samaaegse kasutamisega (vt lõigud 4.5 ja 5.1).

Kui kahekordset blokeerivat ravi peetakse vältimatult vajalikuks, tuleb seda teha ainult spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Teised reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi stimuleerimisega seotud seisundid

Patsientidel, kelle veresoonte toonus ja neerufunktsioon sõltuvad eelkõige reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi aktiivsusest (nt raske südame paispuudulikkuse või kaasuva neeruhaigusega, sh neeruarteri stenoosiga patsiendid), on seda süsteemi mõjutavate ravimite kasutamisega kaasnenud äge hüpotensioon, hüperasoteemia, oliguuria või harvadel juhtudel äge neerupuudulikkus (vt lõik 4.8). Nii nagu kõigi antihüpertensiivsete ravimitega, võib liigne vererõhu alandamine isheemilise kardiomüopaatia või isheemilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel põhjustada müokardiinfarkti või insulti.

Primaarne aldosteronism

Primaarse aldosteronismiga patsientidel ei esine tavaliselt ravivastust vererõhku langetavatele ravimitele, mis toimivad reniin-angiotensiini süsteemi inhibeerimise kaudu. Seetõttu ei ole kandesartaani kasutamine soovitatav.

Aordi- ja mitraalklapi stenoos, obstruktiivne hüpertroofiline kardiomüopaatia

Sarnaselt teiste vasodilataatoritega, on aordi- või mitraalklapi stenoosi või obstruktiivse hüpertroofilise kardiomüopaatiaga patsientide puhul näidustatud eriline ettevaatus.

Samaaegne ravi AKE-inhibiitoriga südamepuudulikkuse korral

Kõrvaltoimete, eriti hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) risk võib suurened, kui kandesartaani kasutatakse kombinatsioonis AKE-inhibiitoriga. Kolmikkombinatsioon AKE-inhibiitori, mineralokortikoidide retseptorite antagonistiga ja kandesartaaniga ei ole samuti soovitatav. Nimetatud kombinatsioonravi peab toimuma spetsialisti järelevalve all, jälgides hoolikalt neerutalitlust, elektrolüüte ja vererõhku.

AKE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

Hüperkaleemia

Kandesartaani kasutamine koos kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumi sisaldust suurendada võivate ravimitega (nt hepariin) võib hüpertensiivsetel patsientidel viia seerumi kaaliumisisalduse suurenemiseni. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumi sisaldust.

Südamepuudulikkusega patsientidel võib ravi ajal kandesartaaniga tekkida hüperkaleemia. Nendel patsientidel on soovitatav regulaarselt kontrollida kaaliumi sisaldust seerumis.

AKE inhibiitori, kaaliumisäästva diureetikumi (nt spironolaktoon) ja kandesartaani kombineerimine ei ole soovitatav ning seda tuleks teha ainult pärast võimaliku riski-kasu suhte hoolikat kaalumist.

Anesteesia ja kirurgia

Patsientidel, keda ravitakse angiotensiin II retseptori antagonistidega, võib anesteesia ja kirurgiliste operatsioonide ajal tekkida reniin-angiotensiini süsteemi blokaadi tõttu hüpotensioon. Väga harva võib hüpotensioon olla nii raske, et õigustatud on intravenoosne vedelikravi ja/või vasopressorite manustamine.

Amlodipiin

Hüpertensiivne kriis

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi korral ei ole tõestatud.

Südamepuudulikkus

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Pikaajalises platseebokontrolliga uuringus, mis käsitles NYHA III ja IV klassi südamepuudulikkusega patsientide ravi, registreeriti amlodipiiniga ravi saavas rühmas märksa rohkem kopsuturse tekkimist kui platseeborühmas (vt lõik 5.1). Kaltsiumikanali blokaatoreid, sealhulgas amlodipiini, tuleb südame paispuudulikkusega patsientidel kasutada ettevaatusega, kuna need võivad suurendada hilisemat kardiovaskulaarsete juhtude ja suremuse riski.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; annustamissoovitusi ei ole kindlaks määratud. Seetõttu tuleb Framsyli nendel patsientidel kasutada ettevaatusega.

Framsyl on vastunäidustatud raske maksakahjustusega patsientidel (vt lõik 4.3).

Eakad

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

Neerukahjustus

Sellistele patsientidele võib amlodipiini manustada tavalises annuses. Amlodipiini kontsentratsiooni muutus plasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Erihoiatused seoses abiainetega

Framsyl sisaldab laktoosi ja naatriumi.

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

8 mg/5 mg; 8 mg/10 mg; 16 mg/5 mg kõvakapslid:

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kõvakapsli kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kombinatsiooni ühised koostoimed

Koostoimete uuringud puuduvad.

Tuleb arvestada samaaegsel kasutamisel

Teised hüpertensioonivastased ained

Teiste hüpertensioonivastaste ainete samaaegne kasutamine võib tugevdada Framsyli vererõhku alandavat toimet.

Potentsiaalselt vererõhku alandava toimega ravimid

Tuginedes nende farmakoloogilistele omadustele, võib eeldada, et järgmised ravimid võivad tugevdada kõigi hüpertensioonivastaste ainete, sealhulgas Framsyli vererõhku alandavat toimet, nt baklofeen, amifostiin, neuroleptikumid või antidepressandid. Lisaks võib ortostaatilist hüpotensiooni raskendada alkohol.

Kortikosteroidid (süsteemne kasutamine)

Antihüpertensiivse toime vähenemine.

Kandesartaaniga seotud koostoimed

Kliinilistes farmakokineetilistes uuringutes on uuritud järgmisi ravimeid: hüdroklorotiasiid, varfariin, digoksiin, suukaudsed rasestumisvastased vahendid (st etüüülöstradiool/levonorgestrel), glibenklamiid, nifedipiin ja enalapriil. Kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid nende ravimitega ei ole leitud.

Kaaliumisäästvad diureetikumid, kaaliumipreparaadid, kaaliumi sisaldavad soolaasendajad ja teised kaaliumisisaldust suurendada võivad ained (nt hepariin)

Kaaliumisäästvate diureetikumide, kaaliumipreparaatide, kaaliumi sisaldavate soolaasendajate või teiste kaaliumisisaldust suurendada võivate ravimite (nt hepariin) samaaegne kasutamine võib põhjustada kaaliumi sisalduse suurenemist vereseerumis. Vajadusel tuleb jälgida kaaliumi sisaldust (vt lõik 4.4).

Liitium

Liitiumi samaaegsel kasutamisel koos AKE inhibiitoritega on esinenud seerumi liitiumikontsentratsiooni pöörduvat suurenemist ja toksilisust. Sarnane koostoime võib tekkida ka AIIRA-de kasutamisel. Kandesartaani ja liitiumi koosmanustamine ei ole soovitatav. Kui see kombinatsioon osutub vajalikuks, on soovitatav seerumi liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

MSPVA-d

AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA-d) (nt selektiivsed COX-2 inhibiitorid, atsetüülsalitsüülhape (> 3 g ööpäevas) ja mitteselektiivsed MSPVA-d) samaaegsel manustamisel võib tekkida vererõhku langetava toime vähenemine.

Sarnaselt AKE inhibiitoritega võib AIIRA-de ja mittesteroidsete põletikuvastaste ainete samaaegne kasutamine viia neerufunktsiooni halvenemise riski suurenemiseni, sealhulgas on võimalik äge neerupuudulikkus, ning tõsta kaaliumisisaldust seerumis, eriti olemasoleva neerufunktsiooni langusega patsientidel. Nende ravimite omavahelisel kombineerimisel peab olema ettevaatlik, eriti eakate patsientide puhul. Patsiendid peavad tarbima piisavalt vedelikku. Kombineeritud ravi alustamisel ning perioodiliselt ravi jooksul on vajalik jälgida neerufunktsiooni.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad

Kliiniliste uuringute andmed on näidanud, et reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi (RAAS) kahekordne blokaad kombinatsioonravil AKE-inhibiitorite, angiotensiin II retseptori antagonistide või aliskireeniga on seotud kõrvalnähtude, nt hüpotensiooni, hüperkaleemia ja neerutalitluse languse (k.a äge neerupuudulikkus) sagenemisega, võrreldes monoterapiaga (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.1).

Amlodipiiniga seotud koostoimed

Teiste ravimite mõju amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

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

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini ja amlodipiini samaaegselt võtvatel patsientidel suureneb hüpotensiooni risk. Soovitatav on nende patsientide hoolikas jälgimine, kellele on määratud amlodipiini ning klaritromütsiini samaaegne manustamine.

CYP3A4 indutseerijad

CYP3A4 tuntud indutseerijatega koosmanustamisel võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seega tuleb nii samaaegse ravi ajal kui ka pärast ravi jälgida vererõhku ja kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) puhul. Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, kuna see võib põhjustada mõnedel patsientidel amlodipiini biosaadavuse suurenemist, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon)

Loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmaga lõppevat vatsakeste virvendusarütmiat ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu soovitatakse pahaloomulise hüpertermia soodumusega patsientidel ja pahaloomulise hüpertermia ravis vältida kaltsiumikanali blokaatoreid (nt amlodipiini).

Amlodipiini mõju teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime lisandub teiste hüpertensioonivastaste omadustega ravimite vererõhku langetavale toimele.

Takroliimus

Amlodipiiniga samaaegsel manustamisel esineb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres. Takroliimuse toksilisuse vältimiseks tuleb amlodipiiniga ravitud patsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid

mTOR inhibiitorid, nt siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on CYP3A nõrk inhibiitor. mTOR inhibiitoritega koosmanustamisel võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite ekspositsiooni.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või teistes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamisega patsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Neerusiirdamisega patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleb kaaluda tsüklosporiini sisalduse jälgimist ja vajaduse korral tuleb tsüklosporiini annust vähendada.

Simvastatiin

10 mg amlodipiini korduval koosmanustamisel 80 mg simvastatiiniga oli tulemuseks simvastatiini ekspositsiooni suurenemine 77%, võrreldes ainult simvastatiini manustamisega. Amlodipiini saavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

Kliinilistes koostoime uuringutes amlodipiin ei mõjutanud atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Framsyl ei soovitata raseduse esimese trimestri ajal kasutada, sest andmeid ei ole saadaval ja nii amlodipiini kui kandesartaani ohutuse ja efektiivsuse profiil ei ole tõestatud.

Framsyl on kandesartaani sisalduse tõttu raseduse teisel ja kolmandal trimestril vastunäidustatud.

Kandesartaan

Angiotensiin II retseptorite antagonistid (AIIRA-d) ei ole soovitatav kasutada raseduse esimesel trimestril (vt lõik 4.4). AIIRA-de kasutamine raseduse teisel ja kolmandal trimestril on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Epidemioloogilised andmed teratogeensuse tekkimise ohu kohta pärast AKE inhibiitorite kasutamist raseduse esimesel trimestril ei ole lõplikud; riski vähest suurenemist ei saa siiski välistada. Kuigi AIIRA-de kasutamisega seotud ohu kohta puuduvad kontrollitud epidemioloogilised andmed, võib samasuguseid ohte esineda ka selle ravimirühma puhul. Kui ravi jätkamist AIIRA-ga ei peeta hädavajalikuks, tuleb rasedust planeerival patsiendil

antihüpertensiivne ravi asendada sellisega, mille ohutusprofiil lubab kasutamist raseduse ajal. Raseduse diagnoosimisel tuleb ravi AIIRA-ga otsekohe lõpetada ning vajadusel alustada asjakohase alternatiivse raviga.

AIIRA-de kasutamine teisel ja kolmandal trimestril tekitab teadaolevalt toksilisust inimese lootel (neerufunktsiooni halvenemine, oligohüdratsioon, kolju luustumise pidurdumine) ja vastsündinul (neerupuudulikkus, hüpotensioon, hüperkaleemia) (vt lõik 5.3).

Kui AIIRA-sid on kasutatud alates raseduse teisest trimestrist, on soovitatav kontrollida ultraheliga neerufunktsiooni ja koljut.

Imikuid, kelle emad on kasutanud AIIRA-sid, tuleb hoolikalt jälgida hüpotensiooni suhtes (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Amlodipiin

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

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

Kasutamine raseduse ajal on soovitatav üksnes ohutuma alternatiivse ravimi puudumise korral ning juhul, kui haigusega kaasneb suurem oht emale ja lootele.

Imetamine

Puuduvad andmed amlodipiini ja kandesartaani kasutamise kohta imetamise ajal. Seetõttu ei soovitata Framsyli imetamise ajal kasutada. Üle tuleks minna alternatiivsele ravile, mille kasutamine imetamise ajal oleks ohutu, iseäranis vastsündinu või enneaegselt sündinud lapse imetamise korral.

Fertiilsus

Fertiilsuse kohta puuduvad uuringud kandesartaan/amlopidiiniga.

Amlodipiin

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on kirjeldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatotsüütide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta fertiilsusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbiviidud uuringus täheldati toimet isaslooma fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Framsyl võib mõjutada kergelt või mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Antihüpertensiivset ravi saavatel patsientidel võib aeg-ajalt esineda pearinglus, nõrkus, peavalu, iiveldus või väsimus, mis võib mõjutada reageerimisvõimet. Soovitatav on olla ettevaatlik, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Fikseeritud annustega kombinatsioon

Kliinilisi uuringuid ei ole läbi viidud. Konkreetsete toimeainete puhul täheldatud kõrvaltoimed on kirjeldatud allpool.

Üksikkomponentide (amlodipiin või kandesartaan) kasutamisel eelnevalt teatatud kõrvaltoimed võivad potentsiaalselt olla ka Framsyli kasutamisel esinevateks kõrvaltoimeteks, isegi kui neid ei ole täheldatud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Kandesartaan

Hüpertensiooni ravi

Kontrollitud kliinilistes uuringutes olid kõrvaltoimed kerged ja mööduvad. Kõrvaltoimete esinemissagedus ei olnud seotud annuse ega vanusega. Kõrvaltoimed olid ravi katkestamise põhjuseks kandesartaantsileksetiili (3,1%) ja platseebo (3,2%) rühmas sarnase sagedusega.

Hüpertensiivsetel patsientidel läbiviidud kliiniliste uuringute andmete summeerimisel määratleti kandesartaantsileksetiili kõrvaltoimetena need kõrvaltoimed, mida esines vähemalt 1% rohkem võrreldes platseeborühmaga. Selle määratluse järgi olid kõige sagedasemateks registreeritud kõrvaltoimeteks pearinglus/vertiigo, peavalu ja hingamisteede infektsioon.

Allolevas tabelis on toodud kliinilistest uuringutest ja turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimed.

Lõigus 4.8 toodud kõrvaltoimete esinemissagedused on defineeritud 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 ($< 1/10\ 000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage	Hingamisteede infektsioon
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukopeenia, neutropeenia ja agranulotsütoos
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperkaleemia, hüponatreemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Pearinglus/vertiigo, peavalu
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Väga harv	Köha
Seedetrakti häired	Väga harv	Iiveldus
	Teadmata	Kõhulahtisus
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Maksaensüümide aktiivsuse tõus, maksafunktsiooni häired või hepatiit
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Väga harv	Angioödeem, nahalööve, urtikaaria, sügelus
Lihaste, luustiku- ja sidekoe kahjustused	Väga harv	Seljavalu, artralgia, müalgia
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Neerukahjustus, k.a neerupuudulikkus eelsoodumusega patsientidel (vt lõik 4.4)

Muutused laboratoorseses näitajates

Sarnaselt teiste reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi inhibiitoritega on esinenud hemoglobiini sisalduse vähest langust. Kandesartaani kasutataval patsientidel ei ole laboratoorsete näitude rutiinne monitooring üldjuhul vajalik. Neerukahjustusega patsientidel oleks siiski soovitatav perioodiliselt kontrollida kaaliumi ja kreatiniini sisaldust seerumis.

Amlodipiin

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

Kõrvaltoimed on igas sageduskategoorias esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Sagedus	Kõrvaltoimed
Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus, meeleolu muutused (sh ärevus), depressioon
	Harv	Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertooniam, perifeerne neuropaatia
	Teadmata	Ekstrapüramidaalsed häired
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäired (sh diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Sage	Südamepekslemine

	Aeg-ajalt	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)
	Väga harv	Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Õhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Kõha, riniit
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, sooletegevuse muutused (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
	Aeg-ajalt	Oksendamine, suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse tõus*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, naha värvuse muutumine, liighigistamine, sügelus, lööve, eksanteem, urtikaaria
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, ekfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Pahklude turse, lihaskrambid
	Aeg-ajalt	Artralgia, müalgia, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Ödeem
	Sage	Väsimus, asteenia
	Aeg-ajalt	Valu rindkeres, valu, halb enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

*enamasti koos kolestaasiga

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9. Üleannustamine

Kogemused tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid

Olemasolevad andmed näitavad, et amlodipiini suur üleannustamine võib põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni, võimalik on ka reflektorne tahhükardia. Kirjeldatud on väljendunud ja potentsiaalselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni, sh surmaga lõppevat šokki.

Farmakoloogilistele omadustele põhinedes on kandesartaani üleannustamise peamiseks tunnuseks tõenäoliselt sümptomaatiline hüpotensioon ja pearinglus. Teadaolevatel individuaalsetel üleannustamise juhtudel (kuni 672 mg kandesartaantsileksetiili) taastus patsiendi seisund tüsistusteta.

Ravi

Sümptomaatilise hüpotensiooni korral tuleb rakendada sümptomaatilist ravi ning jälgida elutähtsaid funktsioone. Patsient panna lamama, jalad pea tasapinnast kõrgemal. Kui sellest ei piisa, tuleb

suurendada plasmamahtu, nt isotoonilise naatriumkloriidilahuse infusiooni abil. Kui eelpool toodud meetmetest ei piisa, tuleb manustada sümpatomimeetilisi ravimeid. Kandesartaani ei saa organismist hemodialüüsiga eemaldada.

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt olulise hüpotensiooni tekkimisel on vajalik aktiivne südame-veresoonkonda toetav ravi, sh südame- ja hingamisfunktsiooni sage monitooring, jäsemete ülestõstmine ning ringleva vere mahu ja uriinierituse jälgimine.

Veresoonte toonust ja vererõhku võib aidata taastada vasokonstriktori manustamine, kui selleks ei ole vastunäidustusi. Kaltsiumglükonaadi veenisisene manustamine võib aidata vähendada kaltsiumikanalite blokaadi toimeid.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. On täheldatud, et aktiivsööe manustamine tervetele vabatahtlikele 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas amlodipiini imendumist.

Kuna amlodipiin seondub suurel määral valkudega, ei anna dialüüsi tegemine tõenäoliselt mingit kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Reniin-angiotensiinsüsteemi toimivad ained; angiotensiin II antagonistid ja kaltsiumikanali blokaatorid; ATC-kood: C09DB07.

Framsyl sisaldab kahte hüpertensioonivastast ainet, millel on teineteist täiendav vererõhku langetav toimemehhanism essentsiaalse hüpertensiooniga patsientidel: angiotensiin II retseptori antagonist, kandesartaantsileksetiil ja kaltsiumikanali blokaator, amlodipiin.

Nende ainete kombinatsioonil on aditiivne hüpertensioonivastane toime, mille tulemusena saavutatakse suurem vererõhu langus kui kummagi aine eraldi kasutamisel.

Kandesartaantsileksetiil

Angiotensiin II on reniini-angiotensiin-aldosterooni süsteemi primaarne vasoaktiivne hormoon ning osaleb hüpertensiooni, südamepuudulikkuse ja teiste kardiovaskulaarsete häirete patofüsioloogias. See osaleb ka sihtorganite hüpertroofia ja kahjustuste tekkes. Angiotensiin II peamised füsioloogilised toimed (vasokonstriksioon, aldosterooni stimulatsioon, soola ja vee homöostaasi regulatsioon ning rakkude kasvu stimulatsioon) toimuvad 1. tüüpi (AT₁) retseptorite vahendusel.

Kandesartaantsileksetiil on eelravim, mis sobib suukaudseks kasutamiseks. See muutub seedeelundkonnas imendumise käigus estri hüdrolüüsi teel kiiresti aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Kandesartaan on AT₁-retseptorite suhtes selektiivne angiotensiin II retseptorite antagonist, mis seondub retseptoriga tugevalt ning dissotsieerub aeglaselt. Agonistlik toime puudub.

Kandesartaan ei inhibeeri AKE-t, mis muudab angiotensiin I angiotensiin II-ks ja lammutab bradükiniini. Puudub toime AKE-le, bradükiniinile või substants P-le. Kontrollitud kliinilistes uuringutes, kus võrreldi kandesartaani ja AKE inhibiitoreid, oli köha esinemissagedus madalam kandesartaantsileksetiili saanud patsientide seas. Kandesartaan ei seondu ega blokeeri teisi kardiovaskulaarsüsteemi regulatsioonis olulisi hormoonretseptoreid ega ionkanaleid. Antagonism angiotensiin II (AT) retseptorile väljendub annusest sõltuva plasma reniini, angiotensiin I ja angiotensiin II sisalduse tõusu ning vereplasma aldosterooni kontsentratsiooni langusena.

Hüpertensioon

Hüpertensiooni korral põhjustab kandesartaan annusest sõltuva kestva arteriaalse vererõhu languse. Antihüpertensiivne toime on tingitud süsteemse perifeerse vastupanu vähenemisest, kusjuures südame löögisageduse reflektorset suurenemist ei täheldata. Esmase annuse manustamisjärgse vererõhu liiga suure languse ja ravi katkestamise järgse tagasilöögiefekti kohta andmed puuduvad.

Pärast kandesartaantsileksetiili ühekordse annuse manustamist kujuneb hüpertensioonivastane toime välja tavaliselt 2 tunni jooksul. Pideva raviga saadakse kasutatud annusest olenemata maksimaalne

vererõhu langus tavaliselt nelja nädala jooksul ja see püsib pikaajalise ravi jooksul. Vastavalt metaanalüüsi andmetele on keskmine lisanduv vererõhu langus väike annuse suurendamisel 16 mg-lt 32 mg-ni üks kord ööpäevas. Keskmisest suuremat toimet võiks oodata mõnedel patsientidel, arvestades nende individuaalset eripära. Kandesartaantsileksetiili manustamine üks kord ööpäevas kindlustab efektiivse ja sujuva vererõhu languse rohkem kui 24 tunniks, kusjuures annustamiskordade vahel on toime maksimumi ja miinimumi erinevused väikesed.

Kandesartaani ja losartaani antihüpertensiivset tõhusust ja taluvust võrreldi kahes randomiseeritud topelpimedas uuringus, milles osales 1268 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga patsienti. Vererõhu languse madalaim tase (süstoolne/diastoolne) oli 13,1/10,5 mmHg kui manustati kandesartaantsileksetiili 32 mg üks kord ööpäevas ning 10,0/8,7 mmHg kui manustati losartaankaaliumi 100 mg üks kord ööpäevas (vererõhu languse erinevus 3,1/1,8 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartaantsileksetiili kasutamisel koos hüdroklorotiasiidiga on antihüpertensiivne toime aditiivne. Kandesartaantsileksetiili manustamisel koos amlodipiini või felodipiiniga täheldatakse samuti vererõhku langetava toime suurenemist.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokeerivate ravimite vererõhku langetav toime on mustanahalistel vähem väljendunud (kuna nende reniini aktiivsus on madal) kui mittemustanahalistel patsientidel. See kehtib ka kandesartaani puhul. Avatud kliinilises uuringus, kus osales 5156 diastoolse hüpertensiooniga patsienti, täheldati mustanahalistel patsientidel kandesartaani ravi kasutamisel oluliselt väiksemat vererõhu langust kui mittemustanahalistel patsientidel (vastavalt 14,4/10,3 mmHg ja 19,0/12,7 mmHg, $p < 0,0001/p < 0,0001$).

Kandesartaan suurendab renaalset verevoolu ja glomerulaarfiltratsiooni kiirust ravim kas ei mõjuta või suurendab seda, samal ajal kui neeru vaskulaarne resistentsus ja filtratsioonifraktsioon vähenevad. Kolmekuulises kliinilises uuringus hüpertensiivsetel ja mikroalbuminuriaga 2. tüüpi diabeetikutel vähendas antihüpertensiivne ravi kandesartaantsileksetiiliga albumiini eritumist uriiniga (albumiini/kreatiini suhet keskmiselt 30% võrra, 95% CI 15...42%). Praegu puuduvad andmed kandesartaani toime kohta diabeetilise nefropaatia progresseerumisele.

Randomiseeritud kliinilises uuringus, kus osales 4937 kerge kuni keskmise raskusega hüpertensiooniga eakat patsienti (vanuses 70 kuni 89 aastat, neist 21% 80-aastased või vanemad), manustati kandesartaantsileksetiili annuses 8...16 mg (keskmine annus 12 mg) üks kord ööpäevas keskmiselt 3,7 aasta vältel ning uuriti kardiovaskulaarset haigestumust ja suremust (*Study on Cognition and Prognosis in the Elderly*). Vajadusel said patsiendid kandesartaantsileksetiili või platseebot koos muu antihüpertensiivse raviga. Vererõhu väärtused langesid algtasemelt 166/90 mmHg tasemele 145/80 mmHg kandesartaani grupis ja algtasemelt 167/90 mmHg tasemele 149/82 mmHg kontrollgrupis. Rühmade vahel puudus statistiliselt oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas, milleks olid rasked kardiovaskulaarsed tüsistused (kardiovaskulaarne suuremus, mittefataalne insult ja mittefataalne müokardiinfarkt). Kandesartaani grupis esines 26,7 juhtumit ja kontrollgrupis 30,0 juhtumit 1000 patsiendiaasta kohta (suhteline risk 0,89; 95% CI 0,75...1,06; $p = 0,19$).

Kahes suures randomiseeritud, kontrollitud uuringus (ONTARGET (*Ongoing Telmisartan Alone and in combination with Ramipril Global Endpoint Trial*) ja VA NEPHRON-D (*The Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes*)) uuriti kombinatsioonravi ACE-inhibiitori ja angiotensiin II retseptori blokaatoriga.

ONTARGET uuring hõlmas eelneva südameveresoonekonna või ajuveresoonekonna haigusega või 2. tüüpi diabeedi ja tõendatud kaasuva elundkahjustusega patsiente. VA NEPHRON-D hõlmas 2. tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiente.

Uuringud näitasid olulise kasu puudumist neerude ja/või südameveresoonekonna tulemusnäitajatele ja suremusele, samas täheldati hüperkaleemia, ägeda neerukahjustuse ja/või hüpotensiooni riski suurenemist monoteeraapiaga võrreldes. Tulemused on asjakohased ka teiste ACE-inhibiitorite ja angiotensiin II retseptori blokaatorite jaoks, arvestades nende sarnaseid farmakodünaamilisi omadusi. ACE-inhibiitoreid ja angiotensiin II retseptori blokaatoreid ei tohi seetõttu kasutada samaaegselt diabeetilise nefropaatiaga patsientidel.

ALTITUDE (Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiovascular and Renal Disease Endpoints) oli uuring, mis oli kavandatud hindama kasu aliskireeni lisamisest standardravile ACE-inhibiitori või angiotensiin II retseptori blokaatoriga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli krooniline neeruhaigus, südameveresoonkonna haigus või mõlemad. Uuring lõpetati varakult ohutusnäitajate riski tõusu tõttu. Südameveresoonkonnaga seotud surma ja insuldi juhtumeid oli aliskireeni rühmas arvuliselt rohkem kui platseeborühmas ning kõrvalnähtudest ja huvi pakkuvatest tõsistest kõrvalnähtudest (hüperkaleemia, hüpotensioon ja neerutalitluse häire) teatati aliskireeni rühmas sagedamini kui platseeborühmas.

Amlodipiin

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

Amlodipiini antihüpertensiivne toime tuleneb selle otsesest lõõgastavast toimest veresoone seinasilelihastele. Täpset mehhanismi, mille abil amlodipiin leevendab stenokardiat, veel ei teata; siiski on teada, et amlodipiin alandab üldist isheemilist koormust kahel järgneval viisil:

- 1) Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole, vähendades seega üldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda pidevalt töötab. Kuna südame löögisagedus jääb stabiilseks, väheneb alanenud koormusega südames müokardi energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
- 2) Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaarterite ja –arterioolide laiendamist, seda nii normaalsetes kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte dilatatsiooni tõttu paraneb hapniku transport südamelihasesse nendel patsientidel, kellel esineb koronaarteri spasme (Prinzmetali ehk variant stenokardia).

Farmakodünaamilised toimed

Hüpertensiooniga patsientidel alandab amlodipiini ühekordne annus ööpäevas vererõhku kliiniliselt olulisel määral nii lamavas kui seisvas asendis 24 tunni vältel. Kuna amlodipiini toime algab aeglaselt, ei esine amlodipiini manustamisel kõrvaltoimena ägedat hüpotensiooni.

Stenokardiaga patsientidel suurendab amlodipiini manustamine üks kord ööpäevas üldist koormustaluvust, lükkab edasi stenokardia teket ja pikendab aega 1 mm ST-segmeni depressiooni tekkeni. Lisaks vähendab amlodipiin nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserültrinitraadi tablettide kasutamise vajadust.

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

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Südamepuudulikkusega patsientide hemodünaamika uuringud ja kliinilised koormustaluvuse uuringud NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientidel näitasid, et amlodipiin ei halvenda koormustaluvust, ei vähenda vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ega süvenda kliinilist sümptomatoloogiat.

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

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 kardiovaskulaarset suremust. Selles samas populatsioonis seostati amlodipiini ravi kopsuturse juhtudest teatamise sagedusega.

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 (*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 ravimina võrreldes tiasiiddiureetikumi kloortalidooniga 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni korral. Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või üle selle ning neid jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve (CHD) riskitegur, mis hõlmas müokardiinfarkti või insulti anamneesis (>6 kuu jooksul enne uuringusse kaasamist) või tõestust muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse kohta (üldskoor 51,5%), 2. tüüpi diabeeti (36,1%), HDL-kolesterooli <35 mg/dL (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia alusel diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofiat (20,9%) või suitsetamist käesoleval hetkel (21,9%).

Esmase tulemusnäitaja komponentideks olid letaalne koronaartõbi või mitteletaalne müokardiinfarkt. Oluline erinevus esmase tulemusnäitaja osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel puudus: RR 0,98; 95% usaldusvahemik (0,90...1,07), $p=0,65$.

Teiseste tulemusnäitajate hulka kuuluv südamepuudulikkuse esinemine (kombineeritud tulemusnäitaja kardiovaskulaarne komponent) oli oluliselt suurem amlodipiini rühmas võrreldes kloortalidooni rühmaga [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); $p=0,20$.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Kandesartaantsileksetiil

Imendumine ja jaotumine

Pärast suukaudset manustamist konverteerub kandesartaantsileksetiil aktiivseks ühendiks kandesartaaniks. Pärast kandesartaantsileksetiili lahuse suukaudset manustamist on kandesartaani absoluutne biosaadavus 40%. Kandesartaantsileksetiili kapsli suhteline biosaadavus võrreldes sama suukaudse lahusega on ligikaudu 34% ning see muutub väga vähe. Seega on kapsli hinnanguline absoluutne biosaadavus 14%. Keskmise maksimaalne plasmakontsentratsioon (C_{max}) saabub 3...4 tundi pärast kapsli manustamist. Kandesartaani plasmakontsentratsioon suureneb lineaarselt koos annuse suurendamisega raviannustes. Ei ole täheldatud soost tingitud erinevusi kandesartaani farmakokineetikas. Toit ei mõjuta oluliselt kandesartaani seerumi kontsentratsioonikõvera (AUC) alust piirkonda.

Kandesartaan seondub tugevalt plasmavalkudega (üle 99%). Kandesartaani jaotusruumala on 0,1 l/kg. Toit ei mõjuta kandesartaani biosaadavust.

Biotransformatsioon ja eritumine

Kandesartaan eritub peamiselt muutumatult uriini ja sapiga ning ainult vähesel määral metaboliseerub maksas (CYP2C9). Koostoimete uuringutel ei ole ravimil leitud toimet CYP2C9-le ja CYP3A4-le. *In vitro* andmetele põhinedes ei ole *in vivo* oodata koosmõju ravimitega, mille metabolism sõltub tsütokroom P450 isoensüümidest CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 või CYP3A4. Kandesartaani lõplik poolväärtusaeg on ligikaudu 9 tundi. Kandesartaan ei kumuleeru mitmekordse annustamise tagajärjel.

Kandesartaani üldine plasmakliirens on ligikaudu 0,37 ml/min/kg ning renaalne kliirens on ligikaudu 0,19 ml/min/kg. Kandesartaani eritumine neerudes toimub nii glomerulaarfiltratsiooni kui aktiivse tubulaarse sekretsiooni kaudu. Pärast ^{14}C -märgistatud kandesartaantsileksetiili suukaudset manustamist eritub ligikaudu 26% annusest kandesartaanina ja 7% inaktiivse metaboliidina uriiniga ning ligikaudu 56% annusest on tuvastatav väljaheites kandesartaanina ja 10% inaktiivse metaboliidina.

Teised patsientide erirühmad

Eakad

Eakatel patsientidel (üle 65-aastased) on noorematega võrreldes C_{max} ja AUC suurenenud vastavalt ligikaudu 50% ja 80% võrra. Vererõhu muutus ja kõrvaltoimete esinemissagedus sama annuse kandesartaani manustamise järgselt on eakatel ja noortel patsientidel siiski sarnane (vt lõik 4.2).

Neerukahjustus

Kerge kuni keskmise raskusega neerukahjustusega patsientidel suurenesid kandesartaani C_{max} ja AUC korduvate annuste manustamisel vastavalt ligikaudu 50% ja 70% võrra, kuid lõplik $t_{1/2}$ võrreldes normaalse neerufunktsiooniga patsientidega ei muutunud. Samad muutused raske neerukahjustusega haigetel olid vastavalt ligikaudu 50% ja 110%. Raske neerukahjustusega haigetel kandesartaani lõplik $t_{1/2}$ ligikaudu kahekordistus. Hemodialüüsi saavate patsientide AUC sarnanes raske neerukahjustusega haigete omale. Kerge kuni keskmise raskusega maksakahjustusega patsientidega läbiviidud kahe uuringus suurenes kandesartaani keskmine AUC ühes uuringus ligikaudu 20% ja teises uuringus 80% (vt lõik 4.2). Raske maksakahjustusega patsientidega kogemus puudub.

Amlodipiin

Imendumine ja jaotumine

Amlodipiin imendub terapeutilistes annustes pärast suukaudset manustamist hästi ja maksimaalne plasmakontsentratsioon 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 ja eritumine

Lõplik plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ning see on kooskõlas ühekordse annustamisega ööpäevas. Amlodipiin metaboliseeritakse intensiivselt maksas inaktiivseteks metaboliitideks. Uriiniga eritub 10% amlodipiini muutumatul kujul ning 60% metaboliitidena.

Teised patsientide erirühmad

Maksakahjustus

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%.

Eakad

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamise aeg on nii eakatel kui noorematel patsientidel sarnane. Eakatel patsientidel võib hakata kliirens vähenema, mistõttu võib suurenda AUC ja poolväärtusaeg. Südame paispuudulikkusega patsientidel erinevates vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Selle fikseeritud annustega kombinatsiooni komponentide prekliinilised andmed on toodud allpool.

Kandesartaan

Terapeutiliste annuste kasutamisel ei ole täheldatud süsteemset või sihtorganite toksilist kahjustust. Prekliinilistes ohutusuuringutes avaldasid kandesartaani suured annused toimet hiirte, rottide, koerte ja ahvide neerudele ning erütrotsüütidega seotud parameetritele. Kandesartaan põhjustas punaverenäitajate (erütrotsüüdid, hemoglobiinisaldus ja hematokrit) langust. Kandesartaani poolt põhjustatud toime neerudele (nt interstitsiaalne nefriit, neerutorukeste distensioon ja basofiilsus; plasma kusiaine- ja kreatiniinisalduse tõus) võib olla sekundaarne ning põhjustatud kandesartaani vererõhku langetavast toimest, mis põhjustas neerude perfusiooni häire. Lisaks sellele põhjustas kandesartaan ka jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasiat/hüpertroofiat. Need muutused leiti olevat põhjustatud kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Inimesel kasutatavate kandesartaani raviannuste puhul ei ole neerude jukstaglomerulaarrakkude hüperplaasia/hüpertroofia oluline.

Raseduse hilises järgus on täheldatud lootetoksilisust (vt lõik 4.6).

Prekliinilistes uuringutes normaalse vererõhuga vastsündinud ja noorte rottidega põhjustas kandesartaan kehakaalu ja südame kaalu vähenemist. Nagu täiskasvanud loomadelgi, arvatakse need toimed tulenevat kandesartaani farmakoloogilisest toimest. Kokkupuutel kandesartaani väikseima annusega 10 mg/kg oli ravimisisaldus 12...78 korda suurem kui 1- kuni < 6-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 0,2 mg/kg, ja 7...54 korda suurem kui 6- kuni < 17-aastastel lastel, kes said kandesartaantsileksetiili annuses 16 mg. Kuna nendes uuringutes ei tuvastatud mitte mingil tasemel ühtegi täheldatud toimet, on südame massile mõjuvate toimete ohutuspiirid ja leiu kliiniline tähtsus teadmata.

Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteem mängib kriitilist rolli neerude arengus emaülas. Reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi blokaad põhjustab väga noortel hiirtel kõrvalekaldeid neerude arengus. Otseselt reniin-angiotensiin-aldosterooni süsteemi toimivate ravimite manustamine võib muuta neerude normaalset arengut. Seepärast ei tohi alla üheaastastele lastele Framsyli manustada (vt lõik 4.3).

In vivo ja *in vitro* mutageensusuuringud näitavad, et kandesartaanil ei ole kliinilise kasutuse tingimustes mutageenseid ega klastogeenseid toimeid.

Puuduvad tõendid kartsinogeensuse kohta.

Amlodipiin

Reproduktsoonitoksikoloogia

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

Kahjulik toime fertiilsusele

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

Kartsinogenees, mutagenees

Kahe aasta vältel amlodipiini toiduga saanud hiirtel ja rottidel (kalkuleeritud kontsentratsioonid vastavad ööpäeva annustele 0,5; 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas) 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 ravimpreparaadist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kaalust 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

laktoosmonohüdraat

maisitärklis

kaltsiumkarmelloos

makrogool 8000

hüdroksüpropüülselluloos
magneesiumstearaat

Kapsli kest (8 mg/5 mg, 8 mg/10 mg):

kinoliinkollane (sisaldab naatriumi) (E104)
kollane raudoksiid (E172)
titaandioksiid (E171)
želatiin

Kapsli kest (16 mg/5 mg):

kinoliinkollane (sisaldab naatriumi) (E104)
titaandioksiid (E 171)
želatiin

Kapsli kest (16 mg/10 mg):

titaandioksiid (E171)
želatiin

Must trükitint (8 mg/10 mg, 16 mg/5 mg):

šellak (E904)
must raudoksiid (E172)
propüleenglükool
kontsentreeritud ammoniaagilahus
kaaliumhüdroksiid.

6.2. Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3. Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ravim on pakendatud PA/alumiinium/PVC//alumiinium blistritesse, mis on pappkarbis.
Pakendid sisaldavad 28, 56 ja 98 kõvakapslit.
Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

8 mg/5 mg: 915616
8 mg/10 mg: 915716
16 mg/5 mg: 915816
16 mg/10 mg: 915916

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.09.2016
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 03.06.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuni 2021