

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NORVASC, 5 mg tabletid
NORVASC, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab amlodipiinbesilaati, mis vastab 5 mg amlodipiinile.
Üks tablett sisaldab amlodipiinbesilaati, mis vastab 10 mg amlodipiinile.

INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg tabletid: valged kuni valkjad smaragd-kujulised tabletid, mille ühel küljel on märgistus „AML 5” ja poolitusjoon ning teisel Pfizeri logo.

10 mg tabletid: valged kuni valkjad smaragd-kujulised tabletid, mille ühel küljel on märgistus „AML 10” ning teisel Pfizeri logo.

5 mg tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon
Krooniline stabiilne stenokardia
Vasospastiline (Prinzmetali) stenokardia

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Nii hüpertensiooni kui stenokardia korral on tavaline algannus 5 mg Norvasci üks kord ööpäevas ning seda võib suurendada maksimaalannuseni 10 mg, olenevalt patsiendi reageerimisest ravile.

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

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

Patsientide erirühmad

Eakad patsiendid

Nii noorematel kui ka eakatel patsientidel kasutatakse sarnaseid Norvasci 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).

Maksakahjustusega patsiendid

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide jaoks ei ole annustamissoovitusi kehtestatud; seetõttu on soovitatav annustada ettevaatlikult ja annustamisvahemik peab algama väiksemast vahemikust (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.

Neerukahjustusega patsiendid

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 eluaastat

Soovitatav hüpertensioonivastase ravi algannus lastele vanuses 6...17 eluaastat on 2,5 mg üks kord ööpäevas, annust võib suurendada maksimaalselt 5 mg-ni üks kord ööpäevas, kui 4-nädalase raviga pole piisavat vererõhu langust saavutatud. Lastel ei ole uuritud suuremaid annuseid kui 5 mg ööpäevas (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Alla 6-aastased lapsed

Andmed pole saadaval.

Manustamisviis

Suukaudsed tabletid.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel esineb:

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Südamepuudulikkusega patsiendid

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

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused suurenenud; soovituslikke annuseid ei ole kindlaks määratud. Amlodipiini manustamist tuleb seetõttu alustada annustamisvahemiku väiksemast otsast ja ettevaatlik tuleb olla nii ravi alustamisel kui ka annuse suurendamisel. Raske maksakahjustuse korral võib olla vaja annust aeglaselt

tiitrida ja patsiente hoolikalt jälgida.

Eakad patsiendid

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

Neerukahjustusega patsiendid

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

Natrium

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

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 ekspositsiooni olulist suurenemist ja suurenenud hüpotensiooni riski. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline ülekannet võib olla eakatel enam väljendunud. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon varieeruda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ning kaaluda annuse kohandamist, seda eeskätt tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna) puhul.

Amlodipiini koosmanustamine greipfruudi või greipfruudimahlagaga ei ole soovitatav, kuna greipfruut ja greipfruudimahl võivad samaaegsel manustamisel amlodipiini biosaadavust suurendada, põhjustades vererõhku langetava toime tugevnemist.

Dantroleen (infusioon)

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

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet.

Takroliimus

Amlodipiiniga koosmanustamisel esineb veres takroliimuse sisalduse suurenemise risk, aga sellise koostoime farmakokineetiline mehhanism pole täielikult teada. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiinipatsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Imetajate rapamütsiinmärklaua (mTOR) inhibiitorid

mTORi inhibiitorid (nagu siroliimus, temsiroliimus ja everoliimus) on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Koosmanustamisel mTORi inhibiitoritega võib amlodipiin tugevdada mTORi inhibiitorite toimet.

Tsüklosporiin

Tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimete uuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudes populatsioonides tehtud, välja arvatud neerusiirdamispatsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Kaaluda tuleb tsüklosporiini sisalduse jälgimist neerusiirdamispatsientidel, kes saavad amlodipiini, 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.

Kliinilise koostoime uuringutes amlodipiiniga ei täheldatud olulisi muutusi atorvastatiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikas.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

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

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

Imetamine

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Amlodipiiniga ravi jätkamise või katkestamise üle otsustamisel imetamise ajal tuleb arvesse võtta rinnaga toitmisest saadavat kasu lapsele ja amlodipiinravist tulenevat kasu emale.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui patsiendil esinevad amlodipiini manustamise tagajärjel pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus olla vähenenud. Soovitav on olla ettevaatlik, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

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 ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed toodud 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	Depressioon, meeleoluhäired (sealhulgas ärevus), unetus
	Harv	Segasusseisund
Närvisüsteemi häired	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonia, perifeerne neuropaatia
	Teadmata	Ekstrapüramidaalne sündroom
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäired (sealhulgas diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Sage	Südamepekslemine
	Aeg-ajalt	Arütmia (sealhulgas bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendusarütmia)
	Väga harv	Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage	Düspnoe
	Aeg-ajalt	Kõha, nohu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, iiveldus, düspepsia, seedehäired (sealhulgas kõhulahtisus ja kõhukinnisus)
	Aeg-ajalt	Oksendamine, suukuivus
	Väga harv	Pankreatiit, gastriit, igemete hüperplaasia
Maksa ja sapiteede häired	Väga harv	Hepatiit, ikterus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvi muutused, liighigistamine, <i>pruritus</i> , nahalööve, eksanteem, nõgestõbi
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, fotosensitiivsus
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Pahkluu turse, lihaskrambid
	Aeg-ajalt	Liigesevalu, lihasevalu, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Tursed
	Sage	Väsimus, astenia
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, valu, halb enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

*enamasti seotud 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

Andmed tahtliku üleannustamise kohta inimestel on piiratud.

Sümptomid

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

Ravi

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

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

Mõnikord on otstarbekas teha maoloputus. Aktiveeritud söe manustamine tervetele vabatahtlikele kohe või kuni kaks tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tunduvalt amlodipiini imendumist.

Amlodipiin seondub ulatuslikult plasmavalkudega, mistõttu ei ole dialüüsitav.

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 (aeglane 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 seeläbi alandab perifeerset vaskulaarset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuna südame löögisagedus jääb samaks, väheneb alanenud koormusega südames energiatarbimine ning hapnikuvajadus.
- 2) amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste koronaararterite ja arterioolide laiendamist, seda nii normaalses kui ka isheemilistes piirkondades. Veresoonte laienemine suurendab südamelihase hapnikuvarustust koronaarspasm (Prinzmetali ehk variantstenokardia) 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, stenokardia algusaega ja ST-segmeni 1 mm-se depressiooni aega ja vähendab nii stenokardiahoogude sagedust kui glütserüültrinitraadi kasutamise vajadust.

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

Kasutamine koronaararterite haigusega (Coronary Artery Disease, CAD) patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste tüsistuste vältimisel koronaararterite haigusega (CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT)*², 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 hospitaliseerimistega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu koronaararterite haigusega patsientidel.

Tabel 1. Oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus uuringus CAMELOT

N (%)	<u>Kardiovaskulaarsete</u>		<u>Amlodipiin vs. platseebo</u>		
	tüsistuste arv (%)				
Tulemused	Amlodipiin	Platseebo	Enalapriil	Riskisuhe (95% CI)	P-väärtus
<u>Esmane tulemusnäitaja</u>					
Kardiovaskulaarsed kõrvaltoimed	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 (*confidence interval*); PCI – perkutaanne koronaarinterventsioon; TIA – transitoorne isheemiline atakk.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

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

Platseebokontrolliga PRAISE-uuringus, mille eesmärgiks oli hinnata amlodipiini toimet NYHA III...IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega haigetel, kes said samaaegselt raviks digoksiini, diureetikume ja AKE-inhibiitoreid, selgus, et Norvasc ei suurendanud südamepuudulikkusega

suremuse ega kombineeritud haigestumuse-suremuse riski.

Norvasci kasutamise pikaajases platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid kliinilised sümptomid või isheemiatõvele viitava või selle põhihaiguse objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE-inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud Norvasc üldist kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis põhjustas Norvasc platseebogrupiga võrreldes kopsuturse esinemise sagenemist.

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 rea 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 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), $p=0,65$. 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 eluaastat 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 pikaajast mõju laste kasvule, puberteedieale ja üldisele arengule ei ole uuritud. Lapseea amlodipiini ravi pikaajane tõhusus kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel hilisemas täiskasvanueas ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine, jaotumine ja seondumine plasmavalkudega

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/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 muutumatul kujul ning 60% metaboliitidena.

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 suurendada AUC ja poolväärtusaeg. Südamepuudulikkusega patsientidel erinevates uuritud vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga.

Lapsed

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

Reproduktiivtoksikoloogia

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

Toime fertiilsusele

Rottidel, keda raviti amlodipiiniga (isaseid 64 päeva ja emaseid 14 päeva enne paaritamist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (8-kordne* maksimaalne inimesele soovitatav annus 10 mg, arvestades mg/m² kohta), kahjulikku toimet viljakusele ei täheldatud. Teises rottidega tehtud uuringus, mille käigus raviti isaseid rotte 30 päeva amlodipiinbesilaadiga annuses, mis on mg/kg alusel võrreldav inimestel kasutatava annusega, vähenes plasma folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni sisaldus, 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 ilmnenud mingisuguseid kartsinogeneensuse tunnuseid. Suurim annus (mg/m² alusel hiirtel ligilähedane maksimaalsele lubatavale kliinilisele annusele 10 mg; rottidel kaks korda kõrgem*) oli sarnane hiirte, kuid mitte rottide poolt talutud suurima annusega.

Mutageensusuuringud ei viidanud mingisugustele ravimist tingitud toimetele ei geeni ega kromosoomi tasemel.

* Lähtub patsiendi kehakaalust 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 mg tabletid

PVC-PVDC/Alumiiniumfoolium blistrid, sisaldades 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 tabletti pakendis.

PVC-PVDC/Alumiiniumfoolium blistrid kalenderpakis, sisaldades 28 või 98 tabletti.

PVC-PVDC/Alumiiniumfoolium blisterribad, sisaldades 50 x 1 või 500 x 1 tabletti.

10 mg tabletid

PVC-PVDC/Alumiiniumfoolium blistrid, sisaldades 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, 500 tabletti pakendis.

PVC-PVDC/Alumiiniumfoolium blistrid kalenderpakis, sisaldades 28 või 98 tabletti.

PVC-PVDC/Alumiiniumfoolium blisterribad, sisaldades 50 x 1 või 500 x 1 tabletti.

Kalenderpakenditel olevate nädalapäevade sümbolite tähendused on järgmised:

LU – esmaspäev, MA – teisipäev, MI – kolmapäev, JO – neljapäev, VI – reede, SB – laupäev, DU – pühapäev.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. TEISESE MÜÜGILOA HOIDJA

Teise müügiloa hoidja

First Pharma OÜ

Härgmäe 22

13525 Tallinn

Eesti

Tel: +372 6441122

e-post: info@firstpharma.ee

8. TEISESE MÜÜGILOA NUMBER

5 mg: 942317

10 mg: 942417

9. TEISESE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE KUUPÄEV

06.06.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Aprill 2021