

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlocard 5 mg, tabletid
Amlocard 10 mg, tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amlocard 5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (besilaadina)

Amlocard 10 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (besilaadina)

INN. *Amlodipinum*.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

5 mg tabletid:

Valge või peaaegu valge, kaldservadega piklik tablett, millel on poolitusjoon ühel ja märgistus "5" teisel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

10 mg tabletid:

Valge või peaaegu valge, kaldservadega piklik tablett, millel on poolitusjoon ühel ja märgistus "10" teisel küljel.

Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hüpertensioon.

Krooniline stabiilne stenokardia.

Vasospastiline (Prinzmetal'i) stenokardia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Nii hüpertensiooni kui ka stenokardia ravi tavaliseks algannuseks on 5 mg üks kord ööpäevas, mida võib suurendada maksimaalselt 10 mg-ni sõltuvalt konkreetse patsiendi ravivastusest.

Hüpertensiooniga patsientidel on amlodipiini kasutatud koos tiasiiddiureetikumide, alfablokaatorite, beetablokaatorite või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega. Stenokardia korral võib amlodipiini kasutada monoterapijana või kombinatsioonis teiste stenokardiavastaste ravimitega

patsientidel, kelle stenokardia ei allu ravile nitraatidega ja/või beetablokaatorite adekvaatsete annustega.

Koosmanustamisel tiasiiddiureetikumide, beetablokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ei ole amlodipiini annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Hüpertensiooniga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 eluaastat

Soovitav hüpertensioonivastase ravi suukaudne algannus pediatrilistele patsientidele 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 saavutatud piisavat vererõhu langust. Pediatrilistel patsientidel ei ole uuritud suuremaid annuseid kui 5 mg ööpäevas (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Alla 6-aastased lapsed

Andmed puuduvad.

Eakad

Eakatel ja noorematel patsientidel kasutatavad sarnased amlodipiiniannused on võrdselt hästi talutavad. Eakatel soovitatakse kasutada tavapäraseid annustamisskeeme, ent annuse suurendamisel tuleb siiski olla ettevaatlik (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei ole seotud neerukahjustuse astmega, mistõttu on soovitatav tavapärane annustamisskeem. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annustamissoovitusi kindlaks määratud, mistõttu tuleb annuse valimisel olla ettevaatlik ja alustada väiksematest annustest (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Amlodipiini farmakokineetikat raske maksakahjustuse korral ei ole uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi amlodipiiniga alustada kõige väiksemast annusest ja seejärel aeglaselt annust suurendada.

Manustamisviis

Tablett suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel on:

- ülitundlikkus dihidropüridiini derivaatide, amlodipiini või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- raske hüpotensioon;
- šokk (sealhulgas kardiogeenne šokk);
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raske aordistenoos);
- ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajalises platseebokontrolliga uuringus teatati kopsuturse suuremast esinemissagedusest amlodipiiniga ravitud rühmas võrreldes platseeborühmaga (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid, sh amlodipiini, kasutada ettevaatusega, sest need ravimid võivad suurendada hilisema kardiovaskulaarsete sündmuste ja suremuse riski.

Maksakahjustus

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtused kõrgemad; annustamissoovitusi ei ole veel antud. Seetõttu tuleb amlodipiini manustamist alustada kõige väiksematest annustest ning olla ettevaatlik nii ravi alustamisel kui ka annuste suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientide puhul võib vajalikuks osutuda annuse aeglane tiitrimine ja hoolikas jälgimine.

Eakad

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

Neerukahjustus

Sellistel patsientidel võib kasutada amlodipiini tavalisi annuseid. Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei ole seotud neerukahjustuse astmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Amlocard sisaldab naatriumi

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tabletis, see tähendab on põhimõtteliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite toimed amlodipiinile

CYP3A4 inhibiitorid

Amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 tugevate või mõõdukate inhibiitoritega [proteaasi inhibiitorid, seenevastased asoolid, makroliidid (nt erütromütsiin või klaritromütsiin), verapamiil või diltiaseem] võib oluliselt suurendada amlodipiini ekspositsiooni, põhjustades suurenenud riski hüpotensiooni tekkeks. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline tõlgendus võib olla enam väljendunud eakatel. Seetõttu võib vajalikuks osutuda kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

Klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini ja amlodipiini samal ajal saavatel patsientidel esineb suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini ja klaritromütsiini koosmanustamisel soovitatakse patsiente hoolikalt jälgida.

CYP3A4 indutseerijad

Samaaegsel manustamisel teadaolevate CYP3A4 indutseerijatega võib amlodipiini plasmakontsentratsioon muutuda. Seetõttu tuleb nii samaaegse manustamise ajal kui selle järgselt jälgida vererõhku ja kaaluda annuse kohandamist, eriti tugevate CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, liht-naistepuna) puhul.

Amlodipiini manustamine koos greipfruudi või greipfruudimahlaga ei ole soovitatav, sest osadel patsientidel võib suurened biosaadavus, mis omakorda tugevdab ravimi vererõhku alandavat toimet.

Dantroleen (infusioonravi): loomadel on verapamiili ja intravenoosse dantroleeni manustamise järel täheldatud letaalset vatsakeste virvendust ja hüperkaleemiaga seotud kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia ohu tõttu on pahaloomulise hüpertermia suhtes vastuvõtlike ja pahaloomulist hüpertermiat põdevate patsientide ravi soovitatav vältida kaltsiumikanali blokaatorite (nt amlodipiin) koosmanustamist.

Amlodipiini toime teistele ravimitele

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

Kliinilistes koostoimeuuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastiini, digoksiini ega varfariini farmakokineetikat.

Simvastatiin: mitmete 10 mg amlodipiini annuste koosmanustamine 80 mg simvastatiiniga põhjustas simvastatiini ekspositsiooni tõusu 77% võrra, võrreldes simvastatiini eraldi manustamisega. Amlodipiini tarvitavatel patsientidel tuleb simvastatiini annust vähendada 20 mg-ni ööpäevas.

Takroliimus: amlodipiiniga koosmanustamisel esineb risk takroliimuse sisalduse suurenemiseks veres. Et vältida takroliimuse toksilisust nendel patsientidel, kes saavad ravi ajal takroliimusega amlodipiini, on vajalik jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajadusel kohandada takroliimuse annust.

Tsüklosporiin: koostoimete uuringuid tsüklosporiini ja amlodipiiniga ei ole tervetel vabatahtlikel ega teiste patsientide populatsioonides läbi viidud, välja arvatud neerusiirdamispatsientidel, kellel täheldati tsüklosporiini minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Neerusiirdamis-patsientidel, kes saavad amlodipiini, tuleb kaaluda tsüklosporiinisisalduse jälgimist ja vajadusel vähendada tsüklosporiini annust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini ohutus raseduse ajal ei ole veel tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste korral 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

Amlodipiin eritub rinnapiima. Hinnanguliselt jääb imiku saadav annus ema annusega võrreldes kvartiilide vahemikku 3...7%, maksimaalselt 15%. Amlodipiini toime imikutele ei ole teada. Otsus rinnaga toitmise jätkamise/mittejätkamise või amlodipiinravi jätkamise/katkestamise kohta tuleb teha, võrreldes rinnaga toitmise kasulikkust lapsele ja amlodipiinravi kasulikkust emale.

Fertiilsus

Mõnedel kaltsiumikanali blokaatoritega ravitud patsientidel on täheldatud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosoidi peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku mõju kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes rottidega läbi viidud uuringus täheldati kõrvaltoimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiinil võib olla kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonikiirus olla kahjustatud. Ettevaatus on soovitatav, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Kokkuvõtte ohutusprofiilist

Kõige sagedamini ravi ajal täheldatud kõrvaltoimed on unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigese paistetused, turse ja kurnatus.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Ravi ajal amlodipiiniga on täheldatud ja teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, järgmiste esinemissagedustega: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\ 000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
---------------------	-----------------	--------------

Vere ja lümfisüsteemi häired	Väga harv	Leukotsütopeenia, trombotsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Väga harv	Allergilised reaktsioonid
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga harv	Hüperglükeemia
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus, meeleolu muutused (sh ärevus), depressioon
	Harv	Segasus
Närvisüsteemi häired	Sage	Unisus, pearinglus, peavalu (eriti ravi algul)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpoesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
	Teadmata	Ekstrapüramidaalsüsteemi häired
Silma kahjustused	Sage	Nägemishäire (sh diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Sage	Palpitatsioonid
	Aeg-ajalt	Arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)
	Väga harv	Müokardiinfarkt
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	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 suurenemine*
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Alopeetsia, purpur, nahavärvuse muutus, liighigistamine, kihelus, lööve, eksanteem, urtikaaria
	Väga harv	Angioödem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliativne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödem, fotosensitiivsus
	Teadmata	Toksiline epidermaalne nekrolüüs
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage	Pahklude turse, lihaskrambid
	Aeg-ajalt	Liigesevalu, lihasvaluseljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäire, noktuuria, urineerimissageduse suurenemine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Tursed
	Sage	Väsimus, asteenia
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, valu, halb enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu suurenemine, kehakaalu vähenemine

*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

Inimestel on tahtliku üleannustamise kohta piiratud kogemus.

Sümptomid

Olemasolevad andmed näitavad, et suur üleannustamine võib põhjustada liigset perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On teatatud märkimisväärsest ja võimalik et pikenenud süsteemsest hüpotensioonist kuni šokini (sealhulgas), mis on lõppenud surmaga.

Ravi

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon vajab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh sagedast südame ja hingamisfunktsiooni jälgimist, jäsemete ülespoole tõstmist ning tähelepanu pööramist ringleva vedeliku mahule ja erituva uriini hulga.

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 ennast ära tasuda maoloputus. Aktiivsõe kasutamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini manustamist vähendas tervetel vabatahtlikel amlodipiini imendumise kiirust.

Kuivõrd amlodipiin seondub tugevasti valkudega, ei ole dialüüsisist tõenäoliselt kasu.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumikanali blokaatorid, peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid

ATC-kood: C08CA01

Amlodipiin on dihidropüridiiniinide rühma kuuluv kaltsiumiioonide sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator ehk kaltsiumiiooni antagonist), mis pärsib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse.

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism tuleneb otsesest lõõgastavast toimest veresoonte silelihastele.

Täpne mehhanism, millega amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole lõplikult kindlaks tehtud, ent on siiski teada, et amlodipiin vähendab totaalset isheemilist koormust järgneva kahe toime kaudu:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ja sellega vähendab üldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Et südame löögisagedus jääb samaks, toob selline südamekoormuse vähendamine müokardis kaasa nii väiksema energiavajaduse kui ka väiksema oksügenisatsiooni tarviduse.
2. Amlodipiini toimemehhanism hõlmab tõenäoliselt ka peamiste pärgarterite ja -arterioolide laienemist, seda nii tervetes kui ka isheemilistes piirkondades. See dilatatsioon suurendab müokardi varustatust hapnikuga patsientidel, kellel esineb pärgarteri spasm (Prinzmetali ehk varieeruv stenokardia).

Hüpertensiooniga patsientidel toob ravimi üks kord ööpäevas manustamine kaasa kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui püstises asendis 24 tunni vältel. Toime aeglase alguse tõttu ei kaasne amlodipiini manustamisega ägedat hüpotensiooni.

Stenokardiaga patsientidel suurendab amlodipiini üks kord ööpäevas manustamine üldist koormustaluvust, lükkab edasi stenokardia teket ja pikendab aega 1 mm ST-segmendi depressiooni tekkeks, samuti vähendab see nii stenokardiahoogude sagedust kui ka glütserüültrinitraadi tablettide vajadust.

Amlodipiini ei ole seostatud mis tahes metaboolsete kõrvaltoimete või plasmalipiidide sisalduse muutustega ning sobib kasutamiseks astmat, diabeeti ja podagrat põdevatele patsientidele.

Kasutamine pärgarterihaigusega patsientidel

Amlodipiini efektiivsust pärgarterihaigusega patsientidel kliiniliste sündmuste ärahoidmisega on uuritud sõltumatus, mitmekesuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga uuringus, millest võttis osa 1997 patsienti; CAMELOT (ingl *Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* – amlodipiini ja enalapriili võrdlus tromboosijuhtude piiramise efektiivsuses). Nendest patsientidest raviti 663 amlodipiiniga annuses 5...10 mg, 673 patsienti raviti enalapriiliga annuses 10...20 mg ja 655 patsienti platseeboga lisaks standardravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja atsetüülsalitsüülhappega kokku 2 aasta jooksul. Tähtsamad efektiivsust puudutavad tulemused on toodud tabelis 1. Tulemused näitavad, et ravi amlodipiiniga oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimistega stenokardia tõttu ja samuti väiksema arvu revaskularisatsiooni protseduuridega pärgarteritõvega patsientidel.

Tabel 1. Uuringu CAMELOT oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus

Lõpptulemused	Kardiovaskulaarsete sündmuste määr.			Amlodipiin vs. platseebo	
	Arv (%)			Riskisuhe (95% UI)	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>Individuaalsed komponendid</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 MI	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 CHF tõttu	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14...2,47)	0,46
Südameseiskumise järel elustatud	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Andmed puuduvad	0,04
Esmane perifeerne veresoonte haigus	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50...13,4)	0,24

Lühendid: CHF – südame paispuudulikkus (ingl *congestive heart failure*); MI – müokardiinfarkt; TIA – transitoorne isheemiline atakk.

Südamepuudulikkusega patsiendid

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.

Platseebokontrollitud uuringus (PRAISE), mis kavandati NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide uurimiseks, kellele manustati digoksiini, diureetikume ja AKE-inhibiitoreid, näidati, et amlodipiin ei suurendanud südamepuudulikkusega seotud 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 AKE inhibiitoreid, digitaalsete preparaate ja diureetikume, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Selles samas populatsioonis seostati amlodipiinravi kopsuturse juhtudest teatamise sagenemisega.

ALLHAT – südamerabandust ennetava ravi kliiniline uuring

Uuringus ALLHAT (ingl *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* – kliiniline uuring vererõhku ja lipiide langetava ravi kohta südamerabanduse ennetamiseks) võrreldi uuemaid ravimeetodeid – amlodipiini 2,5...10 mg päevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili 10...40 mg päevas (AKE-inhibiitor) esimese rea ravimitena – tiasiiddiureetikum kloortalidooniga (12,5...25 mg päevas) kerge kuni mõõduka hüpertensiooni raviks.

Kokku randomiseeriti 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 eluaastat või enam ning jälgiti keskmiselt 4,9 aastat. Patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve riskitegur, sh varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringuga liitumist) või muu dokumenteeritud

südameveresoonekonna haigus (kokku 51,5%), II tüüpi diabeet (36,1%), HDL-C < 35 mg/dl (11,6%), elektrokardiogrammi või ehokardiograafia abiga diagnoositud vasaku vatsakese hüpertroofia (20,9%), suitsetamisharjumus (21,9%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli letaalse koronaartõve või mitteletaalse müokardiinfarkti komposiitnäitaja. Olulist erinevust amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi esmaste tulemusnäitajate osas ei täheldatud: RR 0,98 95% UI (0,90...1,07) p = 0,65. Teiseste tulemusnäitajate hulgas oli südamepuudulikkuse (üks kardiovaskulaarse kombineeritud tulemusnäitaja komponent) esinemissagedus amlodipiinirühmas oluliselt suurem kui kloortalidoonirühmas [10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% UI (1,25...1,52) p < 0,001]. Sellele vaatamata ei täheldatud kogusuremuse osas amlodipiini- ja kloortalidoonipõhise ravi vahel olulisi erinevusi [RR 0,96 95% UI (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 amlodipiiniannused 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 amlodipiinravi pikaajegne tõhusus kardiovaskulaarse haigestumuse ja suremuse vähendamisel hilisemas täiskasvanueas ei ole tõestatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudsete terapeutiliste annuste manustamist imendub amlodipiin efektiivselt. Maksimaalne veresisaldus saabub 6...12 tundi pärast annuse sissevõtmist. Amlodipiini absoluutne biosaadavus on ligikaudu 64...80%.

Toit amlodipiini biosaadavust ei mõjuta.

Jaotumine

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringud on näidanud, et ligikaudu 97,5% tsirkuleerivast amlodipiinist on seondunud plasmavalkudega.

Biotransformatsioon/eritumine

Plasma terminaalne eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi ja sobib üks kord ööpäevas annustamisega.

Amlodipiin metaboliseeritakse maksas suures osas inaktiivseteks metaboliitideks. 10% lähteühendist ja 60% metaboliitidest eritub uriiniga.

Lapsed

74 hüpertensiivsel lapsel vanuses 12 kuud kuni 17 aastat (34 patsienti vanuses 6 kuni 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.

Eakad

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on eakatel ja noorematel isikutel sarnane. Amlodipiini eritumine kaldub olema aeglasem, millest on tingitud AUC suurenemine ja poolväärtusaja pikenemine eakatel patsientidel. AUC ja poolväärtusaja suurenemine oli patsientide eagrupid ootuspärane.

Maksakahjustus

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidel on kliinilised andmed väga piiratud. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens langenud, mistõttu amlodipiini poolväärtusaeg pikeneb ja AUC on ligikaudu 40...60%.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Reproduktsoonitoksilisus

Rottidel ja hiirtel läbi viidud reproduktsooniuringud on näidanud, et ligikaudu 50 korda inimesele maksimaalselt soovitatavast annusest (mg/kg alusel) suuremate annuste manustamisel võib täheldada poegimise hilinemist, poegimise kestuse pikenedamist ja järglaste elulemuse langust.

Mõju fertiilsusele

Amlodipiiniga ravitud rottide (isasloomad 64 päeva ja emasloomad 14 päeva enne paaritumist) viljakuses annuste puhul kuni 10 mg/kg ööpäevas (ületab 8 korda* inimese maksimaalset soovitatavat annust 10 mg, arvatud mg/m² põhjal) muutusi ei täheldatud. Teises rottidega läbi viidud uuringus, kus isastele rottidele anti 30 päeva jooksul amlodipiinbesilaati inimese annusega võrreldavas koguses (mg/kg põhjal), täheldati nii folliikuleid stimuleeriva hormooni kui ka testosterooni plasmasisalduse vähenemist, samuti täheldati sperma tiheduse vähenemist ja küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arvu vähenemist.

Kartsinogenees, mutagenees

Rotid ja hiired, kes said amlodipiini toiduga kahe aasta jooksul kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevasteks annusteks 0,5, 1,25 ja 2,5 mg/kg ööpäevas, kartsinogeensuse tunnuseid ei täheldatud. Suurim annus (hiirtel maksimaalse, rottidel kahekordse* maksimaalse soovitatava kliinilise annuse 10 mg järgi mg/m² põhjal) oli lähedal hiirte, ent mitte rottide maksimaalsele talutavale annusele.

Mutageneesuse uuringutest ei selgunud ravimiga seotud toimeid ei geenide ega kromosoomide tasandil.

* Põhineb 50 kg kehakaaluga patsiendil.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat
Mikrokristalliline tselluloos
Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Blister: Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida välispakendis valguse eest kaitstult.
HDPE tabletipurk: Hoida originaalpakendis valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Tabletid on pakendatud Alu/PVC blistritesse või Alu/OPA/Alu/PVC blistritesse pappkarbis või HDPE tabletipurki, millel on avamist tuvastatav keeratav kork.

Pakendi suurused:

Blister (Alu/PVC)/Blister (Alu/OPA/Alu/PVC): 10, 14, 20, 28, 30, 50, 50 x 1, 60, 100 ja 120 tabletti
HDPE tabletipurk: 20, 30, 50, 60, 90, 100, 105, 120, 200 ja 250 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

HEXAL AG
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen, Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Amlocard 5 mg: 538507

Amlocard 10 mg: 538707

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 12.02.2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 28.02.2011

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Oktoober 2020