

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Alneta, 5 mg tabletid
Alneta, 10 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Alneta 5 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

Alneta 10 mg tabletid
Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesilaadina).

INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett

5 mg:
Tabletid on valged, ümmargused (diameeter 8,0 mm), kergelt kaksikkumerad kaldservadega, poolitusjoonega ühel küljel.
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

10 mg:
Tabletid on valged, ümmargused (diameeter 10,5 mm), kergelt kaksikkumerad ja kaldservadega.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Arteriaalne hüpertensioon.
Krooniline stabiilne stenokardia.
Vasospastiline (Prinzmetali) stenokardia.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

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

Hüpertensiooniga patsientidel on amlodipiini kasutatud koos tiasiiddiureetikumide, alfablokaatorite, beetablokaatorite või angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega. Amlodipiini võib stenokardiaga patsientidel kasutada monoterapijana või kombinatsioonis teiste stenokardiavastaste ravimitega, kui stenokardia ei allu ravile nitraatidega ja/või beetablokaatori piisava annusega.

Samaaegsel manustamisel tiasiiddiureetikumide, beetblokaatorite ja angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoritega ei ole amlodipiini annust vaja kohandada.

Eripopulatsioonid

Eakad

Eakatel ja noorematel patsientidel kasutatavad sarnased amlodipiiniannused on võrdselt hästi talutavad. Eakatele patsientidele on soovitatav tavaline annustamisskeem; kuid annuste suurendamisel on soovitatav rakendada ettevaatust (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide puhul puuduvad annustamise soovitused, seetõttu tuleb annuse määramisel olla ettevaatlik ja alustada annustamisvahemiku vähimate annustega (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Raske maksakahjustusega patsientidel ei ole amlodipiini farmakokineetikat uuritud. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb ravi amlodipiiniga alustada vähimate annustega ja suurendada annust aeglaselt.

Neerukahjustus

Amlodipiini kontsentratsiooni muutused plasmas ei korreleeru neerukahjustuse astmega, seetõttu on soovitatav kasutada tavalisi annuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

Lapsed

Hüpertensiooniga lapsed ja noorukid vanuses 6...17 eluaastat

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

Alla 6-aastased lapsed

Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Tablett suukaudseks manustamiseks.

4.3 Vastunäidustused

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidel, kellel on:

- ülitundlikkus amlodipiini, teiste dihidropüridiinide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetega suhtes,
- raske hüpotensioon,
- šokk (sh kardiogeenne šokk),
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raskekujuline aordi stenoos),
- ägeda müokardiinfarkti järgne hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Amlodipiini ohutus ja efektiivsus hüpertensiivse kriisi puhul ei ole tõestatud.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajaline platseebokontrolliga uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel oli kopsuturse esinemissagedus võrreldes platseeborühmaga suurenenud (vt lõik 5.1). Südame paispuudulikkusega patsientidel tuleb kaltsiumikanali blokaatoreid (sh amlodipiin) kasutada ettevaatusega, sest need ravimid võivad suurendada edaspidiste kardiovaskulaarsete tüsistuste ja surma riski.

Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on amlodipiini lõplik poolväärtusaeg pikenenud ja AUC väärtus suurenenud; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb ravi amlodipiiniga alustada annustamisvahemiku vähimate annustega ja rakendada ettevaatust nii ravi alustamisel kui annuse suurendamisel. Raske maksakahjustusega patsientidel võib olla vajalik aeglane annuse suurendamine koos hoolika jälgimisega.

Kasutamine eakatel patsientidel

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

Kasutamine neerukahjustusega patsientidel

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

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, 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, asooli tüüpi seenevastased ained, makroliidid, nagu erütromütsiin või klaritromütsiin, verapamiil või diltiaseem) võivad olulisel määral suurendada ekspositsiooni amlodipiinile ja põhjustada suurenenud hüpotensiooni riski. Nende farmakokineetiliste muutuste kliiniline toime võib olla enam väljendunud eakatel patsientidel. Seetõttu võib olla vajalik kliiniline jälgimine ja annuse kohandamine.

CYP3A4 indutseerijad: samaaegsel manustamisel teadalevate 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-ürt) puhul.

Amlodipiini ei ole soovitatav võtta koos greibiga või greibimahlaga, sest see võib mõnedel patsientidel suurendada ravimi biosaadavust, mille tagajärjel võib tugevneda vererõhku langetav toime.

Dantroleen (infusioon): loomadel on pärast verapamiili manustamist koos intravenoosse dantroleeniga täheldatud hüperkaleemiaga seotud surmavat ventrikulaarset fibrillatsiooni ja kardiovaskulaarset kollapsit. Hüperkaleemia riski tõttu on soovitatav, et maliigse hüpertermia eelsoodumusega patsientidel ja maliigse hüpertermia ravi ajal hoidutakse kaltsiumikanali blokaatorite, nt amlodipiini samaaegsest manustamisest.

Amlodipiini toimed teistele ravimitele

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet.

Takroliimus: amlodipiiniga koosmanustamisel esineb veres takroliimuse sisalduse suurenemise risk, kuid sellise koostoime farmakokineetiline mehhanism ei ole täielikult teada. Et ära hoida takroliimuse toksilisust, tuleb amlodipiinipatsientidel, keda ravitakse takroliimusega, jälgida takroliimuse sisaldust veres ja vajaduse korral takroliimuse annust kohandada.

Klaritromütsiin: klaritromütsiin on CYP3A4 inhibiitor. Klaritromütsiini koos amlodipiiniga saavatel patsientidel on suurenenud risk hüpotensiooni tekkeks. Amlodipiini koosmanustamisel klaritromütsiiniga on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine.

Imetajate rapamütsiini märklaua (mTOR) inhibiitorid: mTOR inhibiitorid nagu sirolimus,

temsiroliimus ja everoliimus on CYP3A substraadid. Amlodipiin on nõrk CYP3A inhibiitor. Samaaegsel kasutamisel mTOR inhibiitoritega võib amlodipiin suurendada mTOR inhibiitorite kontsentratsiooni.

Tsüklosporiin: tsüklosporiini ja amlodipiini koostoimeuringuid ei ole tervetel vabatahtlikel või muudel populatsioonidel tehtud, välja arvatud neerusiirdamispatientidel, kellel täheldati tsüklosporiini varieeruvat minimaalse kontsentratsiooni suurenemist (keskmiselt 0...40%). Kaaluda tuleb tsüklosporiinisisalduse jälgimist neerusiirdamispatientidel, 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 patientidel tuleb simvastatiini annust piirata 20 mg-ni ööpäevas.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Amlodipiini ohutust raseduse ajal ei ole tõestatud.

Loomkatsetes täheldati suurte annuste puhul reproduktsioonitoksilisust (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. Otsus rinnaga toitmise jätkamise/mittejätkamise või amlodipiinravi jätkamise/katkestamise kohta tuleb teha, võrreldes rinnaga toimisest saadavat kasu lapsele ja amlodipiinravist tulenevat kasu emale.

Fertiilsus

Mõnedel patientidel, kes said ravi kaltsiumikanali blokaatoritega, on leitud pöörduvaid biokeemilisi muutusi spermatoosidide peas. Kliinilised andmed amlodipiini võimaliku toime kohta viljakusele on ebapiisavad. Ühes uuringus rottidel leiti kõrvaltoimeid isasloomade viljakusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Amlodipiinil on kerge või mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimele. Kui amlodipiini võtvatel patientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla kahjustunud. Ettevaatus on soovitatav, eriti ravi alguses.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõrvaltoimed, millest on ravi ajal kõige sagedamini teatatud, on järgmised: unisus, pearinglus, peavalu, südamepekslemine, nahaõhetus, kõhuvalu, iiveldus, hüppeliigete paistetused, tursed ja väsimus.

Kõrvaltoimete kokkuvõtte tabelina

Amlodipiini kasutamisel 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 ($< 1/10\ 000$).

Igas esinemissageduse rühmas on kõrvaltoimed 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, meeleoluhäired (sealhulgas ärevus), depressioon
	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 häire
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 virvendusarütmia)
	Väga harv	Müokardiinfarkt
Vaskularsed 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, 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, nahavärvi muutused, liighigistamine, pruritus, lööve, 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	Liigesvalu, lihasvalu, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäired, noktuuria, suurenenud urineerimissagedus
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, günekomastia
Üldised häired ja	Väga sage	Tursed

manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Väsimus, asteenia
	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 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 amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta piiratud kogemus.

Sümptomid

Senistel andmetel võib suur üleannustamine põhjustada ülemäära perifeerset vasodilatatsiooni ning võimalikku reflektorset tahhükardiat. Kirjeldatud on ka märkimisväärset ning tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni šokini (sealhulgas), mis on lõppenud surmaga.

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 taastamisel võib osutada kasulikuks vasokonstriktori manustamine, eeldusel, et selle kasutamine ei ole vastunäidustatud. Kaltsiumikanali blokaatori toimete ümberpööramiseks võib kasulikuks osutada kaltsiumglükonaadi intravenoosne manustamine.

Mõnedel juhtudel võib olla kasu maoloputusest. Näidati, et tervetel vabatahtlikel vähendas aktiveeritud söe manustamine 2 tunni jooksul pärast 10 mg amlodipiini manustamist amlodipiini imendumiskiirust.

Kuna amlodipiin seondub tugevalt plasmavalkudega, on dialüüsi toime tõenäoliselt vähene.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumikanali blokaatorid, peamiselt vaskulaarse toimega selektiivsed kaltsiumikanali blokaatorid, ATC kood: C08CA01

Toimemehhanism

Amlodipiin on dihidropüridiini rühma kuuluv kaltsiumiiooni sissevoolu inhibiitor (aeglase kanali blokaator või kaltsiumiiooni antagonist), mis inhibeerib kaltsiumiioonide transmembraanset sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudes.

Farmakodünaamilised toimed

Amlodipiini antihüpertensiivse toime mehhanism on otsese veresoonte silelihaseid lõõgastava toime tulemus. Täpne mehhanism, kuidas amlodipiin leevendab stenokardiat, ei ole lõplikult selge, kuid amlodipiin vähendab üldist isheemilist koormust kahe järgneva mehhanismi abil:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ja seega vähendab üldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Kuna südame löögisagedus jääb samaks, toob selline südamekoormuse vähendamine kaasa nii energiatarbimise vähenemise kui ka müokardi väiksema hapnikuvajaduse.

2. Amlodipiini toimemehhanismi on kaasatud tõenäoliselt ka peamiste pärgarterite ja -arterioolide laienemine nii tervetes kui isheemilistes südame osades. See dilatatsioon suurendab müokardi hapnikuvarustust südame pärgarterite spasmiga (Prinzmetali ehk variantstenokardia) patsientidel.

Hüpertensiooniga patsientidele alandab ravimi üks kord ööpäevas annustamine kliiniliselt olulise vererõhu languse nii lamavas kui püstises asendis 24 tunniks. Kuna toime algus on aeglane, ei kaasne amlodipiini manustamisega ägedat hüpertensiooni.

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

Amlodipiinil ei ole täheldatud ühtegi metaboolset kõrvaltoimet ega plasma lipiididesisalduse muutust ja seega sobib kasutamiseks astma, suhkurtõve ja podagra patsientidel.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kasutamine koronaararterite haigusega (Coronary Artery Disease, CAD) patsientidel

Amlodipiini efektiivsust kliiniliste tüsistuste vältimisel koronaararterite haigusega (Coronary Artery Disease - CAD) patsientidel on hinnatud sõltumatus mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud uuringus *Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* (CAMELOT), mis hõlmas 1997 patsienti. Neist 663 patsienti raviti amlodipiiniga annuses 5...10 mg, 673 patsienti raviti enalapriiliga annuses 10...20 mg ja 655 patsienti raviti platseeboga lisaks tavaravile statiinide, beetablokaatorite, diureetikumide ja aspiriiniga 2 aasta jooksul. Tabelis 1 on toodud efektiivsuse võtmetulemused. Need tulemused näitavad, et amlodipiinravi oli seotud väiksema arvu hospitaliseerimistega stenokardia ja revaskulariseerimisprotseduuride tõttu koronaararterite haigusega patsientidel.

Tabel 1. Oluliste kliiniliste lõpptulemuste esinemissagedus uuringus CAMELOT

Tulemused	Kardiovaskulaarsete tüsistuste arv (%)			Amlodipiin vs Platseebo	
	No. (%)	Amlopidiin	Platseebo	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 (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 - usaldusintervall; TIA - transitoorne isheemiline atakk.

Kasutamine südamepuudulikkusega patsientidel

Hemodünaamika uuringud ja NYHA II...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide koormustaluvuse kliinilised uuringud näitasid, et amlodipiin ei põhjusta koormustaluvuse kliinilist halvenemist, mõõdetuna koormustaluvuse, vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni ja kliiniliste sümptomite alusel.

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

Amlodipiini kasutamise pikaajases platseebokontrollitud jätku-uuringus (PRAISE-2) NYHA III ja IV klassi kuuluvatel südamepuudulikkusega patsientidel, kellel puudusid isheemiatõvele viitavad kliinilised sümptomid või objektiivsete uuringute leid ning kes said raviks AKE inhibiitorite, digitaalise ja diureetikumide stabiilseid annuseid, ei mõjutanud amlodipiin üldist ega kardiovaskulaarset suremust. Samade patsientide grupis seostati amlodipiini platseebogrupiga võrreldes kopsuturse esinemise sagemisega.

Südameinfarkti ennetava ravi uuring (ALLHAT)

Uuemate medikamentoossete raviskeemide võrdlemiseks viidi läbi randomiseeritud topeltpime haigestumuse/suremuse uuring nimetusega *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT), milles kasutati esmavaliku ravimina amlodipiini annuses 2,5...10 mg ööpäevas (kaltsiumikanali blokaator) või lisinopriili annuses 10...40 mg ööpäevas (AKE inhibiitor) võrreldes tiasiiddiureetikum kloortalidooniga annuses 12,5...25 mg ööpäevas kerge kuni mõõduka hüpertensiooni raviks.

Kokku randomiseeriti ja jälgiti keskmiselt 4,9 aasta jooksul 33 357 hüpertensiooniga patsienti vanuses 55 aastat või vanemad. Neil patsientidel oli vähemalt üks täiendav koronaartõve (CHD) riskitegur, sh varasem müokardiinfarkt või insult (> 6 kuud enne uuringusse kaasamist) või muu aterosklerootilise kardiovaskulaarse haiguse dokumenteeritud juht (keskmiselt 51,5%); II tüüpi diabeet (36,1%); HDL-kolesterool < 35 mg/dl (11,6%); vasema vatsakese hüpertroofia, diagnoositud elektrokardiogrammi või ehokardiograafia abil (20,9%); suitsetamine käesolevalt (21,9%). Esmaseks tulemusnäitajaks oli fataalne CHD või mittefataalne müokardiinfarkt. Amlodipiinipõhise ravi ja kloortalidooni põhise ravi esmased tulemusnäitajad ei erinenud olulisel määral: RR 0,98 95% CI (0,90...1,07) p=0,65. Teiste tulemusnäitajate seas oli südamepuudulikkuse (kombineeritud kardiovaskulaarse tulemusnäitaja komponent) esinemissagedus oluliselt suurem amlodipiini rühmas, võrreldes kloortalidooni rühmaga (10,2% vs 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25...1,52] p<0,001). Kuid puudusid erinevused igal põhjusel suremuse osas amlodipiinipõhise ja kloortalidoonipõhise ravi puhul. RR 0,96 95% CI [0,89...1,02] p=0,20.

Lapsed (6-aastased ja vanemad)

Amlodipiini 2,5 mg ja 5 mg annuse võrdlevas uuringus platseeboga, milles osales 268 last vanuses 6...17 aastat, kellel oli valdavalt sekundaarne hüpertensioon, leiti, et mõlemad amlodipiini annused langetasid süstoolset vererõhku oluliselt enam kui platseebo. Erinevus kahe amlodipiini annuse vahel ei olnud statistiliselt oluline.

Amlodipiini pikaajast mõju laste kasvule, puberteedile 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, jaotumine, seonduvus plasmavalkudega

Pärast raviannuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin hästi, saavutades maksimaalse taseme veres 6...12 tundi pärast annustamist. Absoluutne biosaadavus on hinnanguliselt vahemikus 64...80%.

Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. *In vitro* uuringutes on näidatud, et ligikaudu 97,5% ringlevast amlodipiini on seondunud plasmavalkudele.

Toit ei muuda amlodipiini biosaadavust.

Biotransformatsioon/eritumine

Plasma eliminatsiooni lõplik poolväärtusaeg varieerub 35-st tunnist 50 tunnini, mis sobib ravimi annustamisega üks kord ööpäevas. Amlodipiini metaboliseeritakse maksas ulatuslikult inaktiivseteks metaboliitideks, kusjuures 10% ravimist eritub uriinis algühendina ja 60% metaboliitidena.

Maksafunktsiooni kahjustus

Amlodipiini manustamise kohta maksakahjustusega patsientidele on väga vähe kliinilisi andmeid. Maksapuudulikkusega patsientidel on amlodipiini kliirens aeglustunud, mille tagajärjel pikeneb poolväärtusaeg ja suureneb AUC (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. Südamepuudulikkusega patsientidel erinevates uuritud vanusegruppides olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja tõusu tulemused vastavuses oodatuga (vt lõik 4.4).

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

Reproduktsioonitoksilisus

Reproduktsiooniuuringutes rottidel ja hiirtel täheldati poegimiskuupäeva hilinemist, poegimise kestuse pikenedamist ja pesakondade elulemuse vähenemist annuste juures, mis olid mg/kg alusel ligikaudu 50 korda suuremad kui maksimaalne soovitatav annus inimesel.

Fertiilsuse kahjustus

Rottidel, kes said raviks amlodipiini (isased 64 päeva ja emased 14 päeva enne paaritumist) annustes kuni 10 mg/kg ööpäevas (mis on mg/m² alusel 8 korda* suurem kui maksimaalne soovitatav annus inimesel - 10 mg), puudus mõju viljakusele. Teises uuringus rottidega, milles isased rottid said 30 päeva jooksul raviks amlodipiinbesilaati annuses, mis oli mg/kg alusel võrreldav inimese annusega, leiti, et plasmas vähenes folliikuleid stimuleeriva hormooni ja testosterooni tase ja vähenes sperma tihedus ja küpsete spermatiidide ja Sertoli rakkude arv.

Kartsinogeensus, mutageensus

Rottidel ja hiirtel, kes said kahe aasta jooksul raviks amlodipiini (koos söögiga) kontsentratsioonides, mis andsid ööpäevaseks annusetasemeks arvestuslikult 0,5, 1,25 või 2,5 mg/kg ööpäevas, ei leitud mingeid tõendeid kartsinogeensususe kohta. Suurim annus (hiirtel sama ja rottidel kahekordne* võrreldes mg/m² alusel maksimaalse soovitatava raviannusega 10 mg) oli ligilähedane maksimaalse talutava annusega hiirte puhul, kuid mitte rottidel.

Mutageensususe uuringutes ei leitud mingeid ravimiga seotud toimeid ei geeni ega kromosoomi tasemel.

*Põhineb patsiendi kehakaalul 50 kg.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalliline tselluloos (E460)
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat (E470b)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida blister välispakendis, valguse eest kaitstult.
See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister (OPA/Al/PVC//Al foil): 28, 30, 56, 60, 84, 90, 98 või 100 tabletiga, pappkarbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.
Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

5 mg: 808113
10 mg: 808213

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.03.2013
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 06.12.2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Mai 2020