

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Amlodipine Medochemie, 5 mg tabletid  
Amlodipine Medochemie, 10 mg tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Amlodipine Medochemie, 5 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 5 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).

Amlodipine Medochemie, 10 mg tabletid  
Üks tablett sisaldab 10 mg amlodipiini (amlodipiinbesülaadina).  
INN. *Amlodipinum*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Tablett.

Amlodipine Medochemie, 5 mg tabletid on ümmargused ja valged, diameetriga ~ 8 mm.  
Amlodipine Medochemie, 10 mg tabletid on ümmargused ja valged, poolitusjoonega ühel poolel ja diameetriga ~ 10,5 mm.  
Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

Essentsiaalne hüpertensioon.  
Krooniline stabiilne ja vasospastiline stenokardia.

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Suukaudne.  
Tablett võetakse klaasi vedeliku (nt klaasi vee) abil kas toiduga või ilma.  
Greibi või greibimahla samaaegne tarvitamine ei mõjuta amlodipiini toimet.

#### *Täiskasvanud*

Hüpertensiooni ja stenokardia ravi algannus on 5 mg üks kord ööpäevas. Kui soovitud ravitulemust 2...4 nädala jooksul ei saavutata, võib annust suurendada maksimaalselt 10 mg-ni ööpäevas (võetuna üks kord päevas), lähtudes siinjuures konkreetse patsiendi ravivastusest. Amlodipiini võib stenokardiaga patsientidel kasutada monoteraapiana või kombinatsioonis teiste stenokardiavastaste ravimitega.

#### *Lapsed ja noorukid (alla 18 eluaasta)*

Amlodipiini ei soovitata kasutada lastel vanuses alla 18 aasta ohutuse ja efektiivsuse ebapiisavate andmete tõttu.

#### *Eakad patsiendid*

Eakatele patsientidele soovitatakse tavalisi annuseid, kuid annuseid tuleb suurendada ettevaatusega (vt lõik 5.2)

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Soovitatakse tavalisi annuseid (vt lõik 5.2). Amlodipiin ei ole dialüüsitav. Dialüüsravi saavatel patsientidel tuleb amlodipiini kasutada erilise ettevaatusega.

#### *Maksakahjustusega patsiendid*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole annustamise skeem täpselt teada, mistõttu tuleb amlodipiini kasutada ettevaatusega (vt lõik 4.4).

### **4.3 Vastunäidustused**

Amlodipiin on vastunäidustatud patsientidele, kellel esineb:

- ülitundlikkus dihidropüridiini derivaatide, amlodipiini või ravimi ükskõik millise abiaine suhtes;
- raske hüpotensioon;
- šokk, kaasarnvatud kardiogeenne šokk;
- vasaku vatsakese väljavoolu takistus (nt raskekujuline aordi stenoos);
- hemodünaamiliselt ebastabiilne südamepuudulikkus pärast ägedat müokardiinfarkti.

### **4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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

#### *Südamepuudulikkusega patsiendid*

Südamepuudulikkusega patsiente tuleb ravida ettevaatusega. Raske südamepuudulikkusega (NYHA klass III ja IV) patsientide pikaajane platseebokontrolliga uuring näitas, et amlodipiiniga ravitud patsientidel tekkis kopsaturset sagedamini kui platseeborühmas, kuid siiski ei osutanud see südamepuudulikkuse süvenemisele (vt lõik 5.1).

#### *Kasutamine maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel*

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud; annustamissoovitusi ei ole veel määratletud. Seetõttu tuleb amlodipiini nendele patsientidele manustada ettevaatusega.

#### *Kasutamine eakatel*

Eakatel patsientidel tuleb annust suurendada ettevaatusega (vt lõik 5.2)

#### *Kasutamine lastel*

Amlodipiin ei ole lastele näidustatud.

#### *Neerukahjustusega patsiendid*

Sellistel patsientidel võib amlodipiini kasutada tavalises annuses. Amlodipiini kontsentratsiooni muutus plasmas ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Amlodipiin ei ole dialüüsitav.

### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

#### *Teiste ravimite toimed amlodipiinile*

CYP3A4 inhibiitorid: Amlodipiini samaaegne kasutamine CYP3A4 inhibiitori erütromütsiiniga noortele patsientidele ja diltiaseemiga eakatele patsientidele suurendas amlodipiini plasmakontsentratsiooni vastavalt 22% ja 50% võrra. Selle leiu kliiniline tähendus ei ole siiski selge. Pole välistatud, et tugevad CYP3A4 inhibiitorid (nt ketokonasool, itrakonasool, ritonaviir) võivad suurendada amlodipiini plasmakontsentratsiooni rohkem kui diltiaseem. Koos CYP3A4 inhibiitoritega tuleb amlodipiini kasutada ettevaatusega. Siiski ei ole teatatud sellest kombinatsioonist tingitud kõrvaltoimetest.

CYP3A4 indutseerijad: Puuduvad andmed CYP3A4 indutseerijate toimest amlodipiinile. CYP3A4 indutseerijate (nt rifampitsiin, naistepuna-ürt) samaaegsel kasutamisel võib amlodipiini kontsentratsioon plasmas olla väiksem. Amlodipiini tuleb koos CYP3A4 indutseerijatega kasutada ettevaatusega.

Kliinilise koostoime uuringutes ei mõjutanud greipfruudi mahl, tsimetidiin, alumiinium/magneesium (antatsiid) ja sildenafil amlodipiini farmakokineetikat.

#### *Amlodipiini toime teistele ravimitele*

Amlodipiini vererõhku langetav toime tugevdab teiste vererõhku langetavate ravimite toimet.

Kliinilistes koostoime uuringutes ei mõjutanud amlodipiin atorvastiini, digoksiini, etanooli (alkohol), varfariini ega tsüklosporiini farmakokineetilisi omadusi.

Amlodipiin ei mõjuta laborianalüüside tulemusi.

## **4.6 Rasedus ja imetamine**

### *Rasedus*

Amlodipiini ohutus rasedusele ei ole tõestatud.

Reproduktsoonitoksilisuse uuringud rottidega ei ole näidanud mingit toksilisust, välja arvatud poegimise hilinemine ja sünnitegevuse pikenemine annuste korral, mis on 50 korda suuremad kui maksimaalsed soovitatavad annused inimesel.

Raseduse ajal kasutamist soovitatakse ainult siis, kui puudub ohutum alternatiiv ning kui haigus ise kujutab endast suuremat riski emale ja lootele.

### *Imetamine*

Amlodipiini eritumine rinnapiima ei ole teada.

Otsus rinnaga toitmise jätkamise/mittejätkamise või amlodipiinravi jätkamise/katkestamise kohta tuleb teha arvestades rinnaga toitmise saadavat kasu lapsele ja amlodipiinravist tulenevat kasu emale.

## **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Amlodipiin võib omada vähest või mõõdukat toimet autojuhtimisele ja masinate käsitsemise võimele. Kui amlodipiini võtvatel patsientidel esineb pearinglus, peavalu, väsimus või iiveldus, võib reaktsioonivõime olla kahjustunud.

## **4.8 Kõrvaltoimed**

Amlodipiinravi ajal on täheldatud ja registreeritud järgnevaid kõrvaltoimeid järgmiste esinemissagedustega: Väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ); harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ); väga harv ( $< 1/10000$ ).

<b>Organsüsteemi klass</b>	<b>Esinemissagedus</b>	<b>Kõrvaltoimed</b>
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 alguses)
	Aeg-ajalt	Treemor, düsgeusia, minestus, hüpesteesia, paresteesia
	Väga harv	Hüpertoonია, perifeerne neuropaatia
Silma kahjustused	Aeg-ajalt	Nägemishäired (sh diploopia)
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Tinnitus
Südame häired	Aeg-ajalt	Palpitatsioonid
	Väga harv	Müokardiinfarkt, arütmia (sh bradükardia, ventrikulaarne tahhükardia ja kodade virvendus)
Vaskulaarsed häired	Sage	Nahaõhetus
	Aeg-ajalt	Hüpotensioon
	Väga harv	Vaskuliit
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Aeg-ajalt	Düspnoe, riniit
	Väga harv	Kõha
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, iiveldus
	Aeg-ajalt	Oksendamine, düspepsia, muutused soole tühjendamises (sh kõhulahtisus ja kõhukinnisus), 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, nahavärvuse muutumine, liighigistamine, sügelus, lööve, eksanteem
	Väga harv	Angioödeem, multiformne erüteem, urtikaaria, eksfoliatiivne dermatiit, Stevensi-Johnsoni sündroom, Quincke ödeem, valgustundlikkus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Sage	Pahkluu turse
	Aeg-ajalt	Artralgia, müalgia, lihaskrambid, seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	Aeg-ajalt	Urineerimishäire, noktuuria, sage urineerimine
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Aeg-ajalt	Impotentsus, gūnekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage	Tursed, väsimus
	Aeg-ajalt	Valu rinnus, asteenia, valu, haiglane enesetunne
Uuringud	Aeg-ajalt	Kehakaalu tõus, kehakaalu langus

\*enamasti koos kolestaasiga.

#### 4.9 Üleannustamine

Inimestel on amlodipiini tahtliku üleannustamise kohta vähe teavet.

### *Sümptomid*

Olemasolevad andmed on näidanud, et suur üleannustamine võib põhjustada ülemäärast perifeerset vasodilatatsiooni ja võimalikku reflektorset tahhükardiat. On registreeritud märkimisväärset ja tõenäoliselt pikaajalist süsteemset hüpotensiooni kuni ja kaasa arvatud letaalse lõppega šokini.

### *Ravi*

Amlodipiini üleannustamisest tingitud kliiniliselt oluline hüpotensioon nõuab aktiivset kardiovaskulaarset toetust, sh südame ja hingamisfunktsiooni sagedast kontrollimist, jäsemete kõrgemale asetamist ja tsirkuleeriva vedeliku koguse ja diureesi jälgimist.

Veresoonekonna toonuse ja vererõhu taastamiseks võib abi olla vasokonstriktoritest, eeldusel, et nende kasutamiseks vastunäidustused puuduvad. Kaltsiumikanalit blokeeriva toime leevendamiseks võib kasu olla kaltsiumglükonaadi veenisisesest manustamisest.

Mõningatel juhtudel võib kasu olla maoloputusest. Tervete vabatahtlikega on selgunud, et söe manustamine kuni 2 tundi pärast 10 mg amlodipiini sissevõtmist vähendab amlodipiini imendumise ulatust.

Kuna amlodipiin on plasmavalkudega ülimalt hästi seonduv, siis dialüüsist tõenäoliselt abi ei ole.

## **5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED**

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Farmakoterapeutiline grupp: Dihüdropüridiini derivaadid,  
ATC kood: C08CA01

### **5.1 Farmakodünaamilised omadused**

Amlodipiin on kaltsiumi antagonist, mis inhibeerib kaltsiumiioonide sissevoolu südame ja veresoonte silelihasrakkudesse. Antihüpertensiivse toime mehhanism tuleneb otsesest lõdgastavast toimest arterite silelihastele. Täpne mehhanism, mis võimaldab amlodipiinil vähendada stenokardiat, ei ole lõplikult selge. Siiski on sellega seotud kaks järgnevat mehhanismi:

1. Amlodipiin laiendab perifeerseid arterioole ja sellega vähendab üldist perifeerset resistentsust (järelkoormus), mille vastu süda töötab. Südamekoormuse vähendamine toob kaasa nii väiksema energiavajaduse kui ka müokardi väiksema oksügenisatsiooni tarviduse.
2. Amlodipiini toimel dilateeruvad tõenäoliselt ka peamised koronaarsooned ja -arterioolid. See dilatatsioon suurendab müokardi hapnikuvarustust Prinzmetali stenokardiaga patsientidel.

Hüpertensiooniga patsientidel toob ravimi üks kord ööpäevas manustamine kaasa kliiniliselt olulise vererõhu languse (nii lamavas kui püstises asendis), mis püsib 24 tundi. Kuna amlodipiini farmakoloogiline toime algab aegselt, ei too see endaga kaasa ägedat hüpotensiooni.

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

Amlodipiini kasutamisel ei ole täheldatud metaboolseid toimeid, nt muutusi plasmalipiidide või glükoosi metabolismi osas.

### *Südamepuudulikkusega patsiendid*

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.

Platseebokontrollitud uuring (PRAISE), mis kavandati NYHA III...IV klassi südamepuudulikkusega patsientide uurimiseks, kellele manustati digoksiini, diureetikume ja angiotensiini konvertaasi (AKE)

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 AKE inhibiitoreid, digitaalsete preparaate ja diureetikume, ei mõjutanud amlodipiin üldist kardiovaskulaarset suremust. Selles samas populatsioonis seostati amlodipiinravi kopsuturse juhtudest teatamise sagenemisega, kuigi südamepuudulikkuse halvenemise esinemissageduses puudus oluline erinevus platseeboga võrreldes.

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

### *Imendumine/jaotumine*

Pärast terapeutiliste annuste suukaudset manustamist imendub amlodipiin aeglaselt seedetraktist. Amlodipiini imendumist ei mõjuta ravimi võtmine koos söögiga. Muutumatu kujul toimeaine absoluutne biosaadavus on ligikaudu 64...80%. Plasma maksimaalne kontsentratsioon saabub 6...12 tunni jooksul pärast ravimi võtmist. Jaotusruumala on ligikaudu 21 l/kg. Amlodipiini  $pK_a$  on 8,6. *In vitro* uuringutes on näidatud, et amlodipiin seondub plasmavalkudega ligikaudu 97,5% ulatuses.

### *Metabolism/eritumine*

Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 35...50 tundi. Püsiv kontsentratsioon plasmas saavutatakse 7...8 päevaga. Amlodipiin metaboliseeritakse suures osas inaktiivseteks metaboliitideks. Ligikaudu 60% annusest eritatakse uriiniga, millest 10% muutumatu.

### *Eakad*

Amlodipiini maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseks kuluv aeg on sama, mis noorematel patsientidel. Amlodipiini kliirens kaldub olema aeglasem, millest on tingitud "kontsentratsioonikõvera aluse pindala" (AUC) suurenemine ja eliminatsiooni poolväärtusaja pikenemine eakatel patsientidel. Südame paispuudulikkusega patsientidel olid AUC ja eliminatsiooni poolväärtusaja suurenemine patsientide eagrupi uuringus ootuspärased (vt lõik 4.4)..

### *Neerukahjustusega patsiendid*

Amlodipiin metaboliseeritakse suures osas inaktiivseteks metaboliitideks. 10% lähteainest eritatakse uriiniga muutumatu kujul. Amlodipiini plasmakontsentratsiooni muutused ei ole seotud neerukahjustuse raskusastmega. Seetõttu soovatakse kasutada amlodipiini tavaannuseid. Amlodipiin ei ole dialüüsiv.

### *Maksakahjustusega patsiendid*

Kahjustatud maksafunktsiooniga patsientidel on amlodipiini poolväärtusaeg pikenenud.

## 5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja kartsinogeensuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Loomade reproduktsiooniuuringutes rottidel põhjustasid ravimi suured annused hilinevad poegimist, poegimise rasket kulgu ning loote ja vastsündinute surmajuhtude sagenemist.

## 6. FARMATSEUTILISED ANDMED

### 6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos  
Veevaba kaltsiumvesinikfosfaat  
Naatriumtärklisglükolaat (tüüp A)  
Magneesiumstearaat

## **6.2 Sobimatus**

Ei ole kohaldatav.

## **6.3 Kõlblikusaeg**

3 aastat.

## **6.4 Säilitamise eritingimused**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

*PVC/PE/PVDC-alumiinium blister.*

Pakendi suurus:  
5 mg: 30 tabletti  
10 mg : 30 tabletti

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimi hävitamiseks**

Erinõuded puuduvad.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Medochemie Ltd  
1-10 Astronafton & Constantinoupoleos,  
3505-Limassol,  
Küpros  
tel: +357 25 867600  
faks: +357 25 560863

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

5 mg: 567307  
10 mg: 567207

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

14.12.2007/26.09.2011

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

**Ravimiametis kinnitatud** septembris 2011