ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СЕМЛОПІН®

(SAMLOPIN®)

Склад:

діюча речовина: S(-) amlodipine besylate;

1 таблетка містить S(-) амлодипіну бесилат еквівалентно S(-) амлодипіну 2,5 мг або 5 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат дигідрат, заліза оксид жовтий (Е 172), кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-жовтого кольору круглі, плоскоциліндричні таблетки з фаскою та логотипом «К» з одного боку.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини.

Код АТХ С08С А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амлодипін – рацемічна суміш S(-) та R( ) ізомерів. S(-) amlodipine – активна хіральна форма амлодипіну – антагоніст кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарда та до клітин гладеньких м’язів.

Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений безпосередньою розслаблюючою дією на гладенькі м’язи судин. Точний механізм антиангінального ефекту амлодипіну визначений недостатньо, однак нижчезазначені ефекти відіграють певну роль.

1. Амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує периферичний опір (постнавантаження). Оскільки серцевий ритм залишається стабільним, зниження

навантаження на серце призводить до зниження споживання енергії та потреби міокарда у кисні.

2. Розширення головних коронарних артерій та коронарних артеріол (нормальних та ішемізованих), можливо, також відіграє роль у механізмі дії амлодипіну. Таке розширення підвищує насиченість міокарда киснем у пацієнтів зі спазмом коронарної артерії (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосування препарату 1 раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин у положенні як лежачи, так і стоячи. Через повільний початок дії амлодипіну гостра артеріальна гіпотензія зазвичай не спостерігається.

У пацієнтів зі стенокардією при застосуванні однієї добової дози препарату підвищується загальний час фізичного навантаження, час до початку стенокардії і час до 1 мм депресії сегмента ST. Препарат знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у застосуванні нітрогліцерину.

Амлодипін не асоціюється з будь-якими побічними метаболічними діями або змінами рівня ліпідів у плазмі крові і може застосовуватися пацієнтам із астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Фармакокінетика.

Всмоктування/розподіл.

Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін поступово абсорбується у плазму крові. Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування амлодипіну. Абсолютна біодоступність незміненої молекули становить приблизно 64-80 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається протягом 6-12 годин після застосування. Об’єм розподілу становить приблизно 21 л/кг; константа дисоціації кислоти (pKa) амлодипіну становить 8,6. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що зв’язування амлодипіну з білками плазми крові становить приблизно 97,5 %.

Метаболізм/виведення.

Період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35-50 годин. Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається після 7-8 днів безперервного застосування препарату. Амлодипін головним чином метаболізується з утворенням неактивних метаболітів. Приблизно 60 % введеної дози виводиться із сечею, приблизно 10 % з яких становить амлодипін у незміненому вигляді.

Пацієнти літнього віку.

Час досягнення рівноважних концентрацій амлодипіну у плазмі крові подібний у пацієнтів літнього віку та у дорослих пацієнтів молодшого віку. Кліренс амлодипіну зазвичай дещо знижений, що у пацієнтів літнього віку призводить до збільшення площі під кривою «концентрація/час» (AUC) та періоду напіввиведення препарату.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незміненому вигляді із сечею. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не

корелюють зі ступенем порушення функції нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок можна застосовувати звичайні дози амлодипіну. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Інформація щодо застосування амлодипіну пацієнтам із порушеннями функції печінки дуже обмежена. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення тривалості періоду напіврозпаду та до збільшення AUC приблизно на 40-60 %.

Клінічні характеристики.

Показання.

– Артеріальна гіпертензія.

– Хронічна стабільна стенокардія.

– Вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала).

Протипоказання.

– Відома підвищена чутливість до дигідропіридинів, амлодипіну або до будь-якого іншого компонента препарату.

– Артеріальна гіпотензія тяжкого ступеня.

– Шок (включаючи кардіогенний шок).

– Обструкція вивідного тракту лівого шлуночка (наприклад, стеноз аорти тяжкого ступеня).

– Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін.

Наявні дані щодо безпечного застосування амлодипіну з тіазидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, інгібіторами АПФ, нітратами пролонгованої дії, сублінгвальною формою нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, антибіотиками, оральними гіпоглікемічними лікарськими засобами.

Дані, отримані у процесі *in vitro* досліджень із плазмою крові людини, свідчать про відсутність впливу амлодипіну на зв’язування з білками крові досліджуваних лікарських засобів (дигоксин, фенітоїн, варфарин або індометацин).

Інгібітори CYP3A4.

Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів CYP3A4 потужної або помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що також може призвести до підвищення ризику виникнення гіпотензії. Клінічне значення таких змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Не рекомендується одночасно застосовувати амлодипін та грейпфрути або грейпфрутовий сік, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність амлодипіну може підвищуватися, що зі свого боку, призводить до посилення гіпотензивної дії.

Індуктори CYP3A4.

Концентрація амлодипіну в плазмі може змінюватися після одночасного застосування відомих індукторів CYP3A4. Тому слід проводити моніторинг артеріального тиску і корегувати дозу з урахуванням одночасного прийому цих лікарських засобів як впродовж так і після супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад рифампіцину, звіробою звичайного).

Дантролен (інфузії).

У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.

Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів. Амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину, варфарину.

Такролімус.

Існує ризик підвищення рівня такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу при супутньому застосуванні амлодипіну, потрібен регулярний моніторинг рівня такролімусу в крові та, за необхідності, корекція дозування.

Інгібітори mTOR (mammalian target of rapamycin — мішені рапаміцину у ссавців)

Інгібітори mTOR, такі як сиролімус, темсиролімус та еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипін може призводити до збільшення експозиції інгібіторів mTOR.

Циклоспорин.

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровими добровольцями або іншими групами не проводилося, за винятком застосування пацієнтами із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалося мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрації циклоспорину та, за необхідності, знизити дозу циклоспорину.

Симвастатин.

Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну 10 мг та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно із застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Силденафіл.

Одноразовий прийом 100 мг силденафілу пацієнтами з есенціальною гіпертензією не впливав на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну і силденафілу як комбінованої терапії кожен із препаратів проявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Інші лікарські засоби.

Клінічні дослідження взаємодії препарату показали, що амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Етанол (алкоголь).

Одноразовий та багаторазовий прийом 10 мг амлодипіну не мав суттєвого впливу на фармокінетику етанолу.

Сумісне застосування амлодипіну з циметидином не мало впливу на фармакінетику амлодипіну.

Сумісне застосування препаратів алюмінію/магнію (антацидів) із разовою дозою амлодипіну не мало суттєвоговпливу на фармакокінетику амлодипіну.

Лабораторні тести.

Вплив на показники лабораторних тестів невідомий.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювалися.

Пацієнти із серцевою недостатністю.

Даній категорії пацієнтів амлодипін слід застосовувати з обережністю. Було показано, що у пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (клас III та IV за класифікацією NYHA) при застосуванні амлодипіну зростає частота випадків розвитку набряку легень. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних випадків у майбутньому.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Період напіввиведення амлодипіну та параметри AUC вищі у пацієнтів із порушеннями функції печінки; рекомендацій щодо доз препарату немає. Тому даній категорії пацієнтів слід розпочинати застосування препарату з найнижчої дози. Необхідно бути обережними як на початку застосування препарату, так і під час збільшення дози. Пацієнтам із тяжкою

печінковою недостатністю може бути необхідним повільний підбір дози та ретельне спостереження за станом пацієнта.

Пацієнти літнього віку.

Збільшувати дозу препарату даній категорії пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Даній категорії пацієнтів необхідно застосовувати звичайні дози препарату. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функції нирок.

Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

Не рекомендується застосовувати амлодипін разом із грейпфрутом або з грейпфрутовим соком, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність може бути збільшена, що призведе до посилення гіпотензивного ефекту препарату.

Натрій.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування амлодипіну жінкам у період вагітності не встановлена.

Застосовувати амлодипін у період вагітності рекомендується лише у тих випадках, коли немає безпечнішої альтернативи, а ризик, пов’язаний із самим захворюванням, перевищує можливу шкоду від лікування для матері та плода.

У процесі досліджень на тваринах при застосуванні високих доз спостерігалася репродуктивна токсичність.

Період годування груддю.

Амлодипін екскретується у грудне молоко. Кількість амлодипіну, яка може потрапляти дитині із грудним молоком матері, може становити від 3-7 до 15 % дози, що застосовувалася матір’ю. Вплив амлодипіну на новонароджених невідомий. При прийнятті рішення про продовження годування груддю чи про застосування амлодипіну необхідно оцінювати користь годування груддю для дитини та користь від застосування препарату для матері.

Фертильність.

Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїда у деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів. Клінічної інформації щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Амлодипін може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами.

Швидкість реакції може бути знижена при наявності таких симптомів, як запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості або нудота.

Слід бути обережними, особливо на початку терапії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Для лікування артеріальної гіпертензії та стенокардії звичайна початкова доза препарату Семлопін® становить 2,5 мг S(-) амлодипіну 1 раз на добу. Залежно від реакції пацієнта на терапію дозу можна збільшити до максимальної дози, що становить 5 мг S(-) амлодипіну 1 раз на добу.

Пацієнтам зі стенокардією препарат можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими антиангінальними лікарськими засобами при резистентності до нітратів та/або адекватних доз бета-блокаторів.

Є досвід застосування препарату у комбінації з тіазидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами або інгібіторами АПФ пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Немає необхідності у підборі дози препарату при одночасному застосуванні з тіазидними діуретиками, бета-блокаторами та інгібіторами АПФ.

Пацієнти літнього віку.

Немає необхідності у підборі дози для даної категорії пацієнтів. Підвищення дози слід проводити з обережністю.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Рекомендується застосовувати звичайні дози препарату, оскільки зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не пов’язані зі ступенем тяжкості ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться шляхом діалізу.

Застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки.

Дози препарату для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості не встановлені, тому підбір дози слід проводити з обережністю та починати застосування із найнижчої дози (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика» і «Особливості застосування»).

Фармакокінетику амлодипіну не досліджували у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня. У пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня застосування амлодипіну слід починати з найнижчої дози та поступово її збільшувати.

Таблетки по 2,5 мг препарату Семлопін® не призначені для розподілу навпіл для отримання дози 1,25 мг.

Таблетки по 5 мг препарату Семлопін® не призначені для розподілу навпіл для отримання дози 2,5 мг.

Діти.

Безпека застосування S(-) амлодипіну дітям не доведена. Препарат протипоказаний для застосування цій віковій категорії пацієнтів.

Передозування.

Досвід навмисного передозування амлодипіну обмежений.

Симптоми передозування: наявна інформація дає підстави вважати, що значне передозування амлодипіну призведе до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та, можливо, тривалої системної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком.

Зрідка повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів внаслідок передозування амлодипіну, який може мати відстрочений початок (через 24–48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Факторами, що сприяють розвитку некардіогенного набряку легень, можуть бути ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду.

Лікування: клінічно значуща гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функцій серця та дихання, підняття нижніх кінцівок, моніторинг об’єму циркулюючої рідини та сечовиділення.

Для відновлення тонусу судин та артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальні препарати, упевнившись у відсутності протипоказань до їх застосування. Застосування кальцію глюконату внутрішньовенно може бути корисним для нівелювання ефектів блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Застосування активованого вугілля здоровим добровольцям протягом 2-х годин після введення 10 мг амлодипіну значно зменшило рівень його всмоктування.

Оскільки амлодипін значною мірою зв’язується з білками, ефект діалізу незначний.

Побічні реакції.

При застосуванні амлодипіну найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як: сонливість, запаморочення, головний біль, посилене серцебиття, припливи, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, набряки та підвищена втомлюваність.

Побічні реакції, які спостерігалися під час застосування амлодипіну, наведені нижче за системами органів та за частотою виникнення: дуже часто (≥ 1/10), часто (від ≥ 1/100 до < 1/10), нечасто (від ≥ 1/1000 до ≤ 1/100), рідко (від ≥ 1/10000 до ≤ 1/1000), дуже рідко (≤ 1/10000), невідомо (не можна встановити на підставі наявних даних).

З боку крові та лімфатичної системи: Дуже рідко — лейкоцитопенія, тромбоцитопенія. Невідомо — пурпура, анемія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: Дуже рідко — алергічні реакції.

З боку метаболізму та аліментарні розлади: Дуже рідко — гіперглікемія. Невідомо — спрага.

З боку психіки: Нечасто — депресія, зміни настрою (включаючи тривожність), безсоння. Рідко — сплутаність свідомості. Невідомо — нервозність, втрата свідомості, порушення сну, деперсоналізація.

З боку нервової системи: Часто — сонливість, запаморочення, головний біль (головним чином на початку лікування). Нечасто — тремор, дисгевзія, синкопе, гіпестезія, парестезія. Дуже рідко — гіпертонус, периферична нейропатія. Невідомо — екстрапірамідний синдром.

З боку органів зору: Часто — порушення зору (включаючи диплопію). Невідомо — кон'юнктивіт, біль в очах.

З боку органів слуху та лабіринту: Нечасто — дзвін у вухах. Невідомо — шум у вухах.

З боку серця: Часто — посилене серцебиття. Нечасто — аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь). Дуже рідко — інфаркт міокарда. Невідомо — тахікардія, напади стенокардії, ортостатична (постуральна) гіпотензія, колапс, біль у грудях.

З боку судин: Часто — припливи. Нечасто — артеріальна гіпотензія. Дуже рідко — васкуліт. Невідомо — периферична ішемія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: Часто — диспное. Нечасто — риніт, кашель. Невідомо — носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: Часто — біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечнику (включаючи запор та діарею). Нечасто — блювання, сухість у роті. Дуже рідко — панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен. Невідомо — анорексія, втрата апетиту, дискомфорт в епігастральній ділянці, метеоризм, кишкова дисфункція, дисфагія, зміна смакових відчуттів.

З боку гепатобіліарної системи: Дуже рідко — гепатити, в т. ч. фульмінантний гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося з холестазом). Невідомо — гіпербілірубінемія, порушення функції печінки.

З боку шкіри та підшкірної тканини: Нечасто — алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висипання, екзантема, кропив'янка. Дуже рідко — ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса —Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість. Невідомо — порушення пігментації шкіри, еритематозний висип, макулопапулярні висипи, токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: Часто — набряк гомілок, судоми м'язів. Нечасто — артралгія, міалгія, біль у спині. Невідомо — ригідність м'язів.

З боку нирок та сечовидільної системи: Нечасто — порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: Нечасто — імпотенція, гінекомастія. Невідомо — статева дисфункція.

Загальні порушення та стан місця введення: Дуже часто — набряк. Часто — підвищена втомлюваність, астенія. Нечасто — біль за грудниною, біль, нездужання.

Дослідження: Нечасто — збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомлялося про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Повідомлення про побічні реакції.

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістерах; по 2 або по 4, або по 6 блістерів у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «КУСУМ ФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Скрябіна, 54.

або

Виробник.

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.

або

Виробник.

ТОВ «ГЛЕДФАРМ ЛТД».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

40020, Україна, Сумська область, м. Суми, вул. Давидовського Григорія, 54.