ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НОРМОДИПІН

(NORMODIPINE)

Склад:

діюча речовина: амлодипін;

1 таблетка містить відповідно:

5 мг амлодипіну (у вигляді 6,944 мг амлодипіну безилату);

10 мг амлодипіну (у вигляді 13,889 мг амлодипіну безилату);

допоміжні речовини: магнію стеарат, натрію крохмальгліколят (тип А), кальцію гідрофосфат безводний, целюлоза мікрокристалічна.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 5 мг: білі або майже білі двоопуклі таблетки продовгувато-округлої форми з гравіюванням 5 з одного боку;

таблетки по 10 мг: білі або майже білі таблетки двоопуклі продовгувато-округлої форми з гравіюванням 10 з одного боку та рискою – з іншого.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію із переважною дією на судини. Код АТХ С08С А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармакотерапевтична група: блокатори «повільних» кальцієвих каналів, селективний блокатор «повільних» кальцієвих каналів із переважною дією на судини.

Амлодипін, що є похідним дигідропіридину, інгібує трансмембранний перехід іонів кальцію (блокатор «повільних» кальцієвих каналів або антагоніст іонів кальцію); він також блокує трансмембранний потік іонів кальцію у гладком’язові клітини міокарда та судини.

Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений прямим розслаблюючим впливом на гладкі м’язи судин. Точний механізм дії амлодипіну при стенокардії остаточно не встановлений, проте

амлодипін зменшує ішемію двома описаними нижче шляхами:

1. Амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує загальний периферичний опір судин (постнавантаження), на подолання якого витрачається робота серця. Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зменшення навантаження на серце знижує споживання енергії і потребу міокарда у кисні.

2. Механізм дії амлодипіну, імовірно, також включає у себе розширення головних коронарних артерій і коронарних артеріол як у незмінених, так і в ішемізованих зонах міокарда. Ця дилатація збільшує надходження кисню у міокард пацієнтів зі спазмом коронарних артерій (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, його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Фармакокінетика.

Всмоктування, розподіл і зв’язування з білками плазми крові.

Амлодипін добре всмоктується після перорального прийому у терапевтичних дозах. Максимальна концентрація препарату в крові відзначається через 6-12 годин. Його абсолютна біодоступність становить приблизно 64-80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг. Приблизно 97,5 % амлодипіну, що циркулює у крові, зв’язується з білками плазми крові.

Прийом їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Метаболізм/виведення.

Кінцевий період напіввиведення становить приблизно 35-50 годин, що дозволяє вводити препарат 1 раз на добу. Амлодипін інтенсивно метаболізується у печінці до неактивних метаболітів; препарат виводиться із сечею у формі вихідної речовини (10 %) і метаболітів (60 %).

Застосування при порушенні функцій печінки.

Наявні обмежені клінічні дані щодо застосування амлодипіну у пацієнтів із порушеннями функції печінки. Пацієнти з печінковою недостатністю мають знижений кліренс креатиніну, що призводить до збільшення AUC приблизно на 40-60 % і подовження періоду напіввиведення.

Застосування пацієнтам літнього віку.

Час досягнення максимальної концентрації амлодипіну у плазмі крові у молодих пацієнтів і

пацієнтів літнього віку однаковий. Проте у пацієнтів літнього віку знижений кліренс амлодипіну, що призводить до збільшення AUC та періоду напіввиведення у таких пацієнтів. Збільшення AUC та періоду напіввиведення також спостерігається у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю.

Застосування дітям та підліткам.

Спостерігалася велика міжіндивідуальна варіабельність. Дані щодо дітей до 6 років обмежені.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія.

- Хронічна стабільна стенокардія.

- Вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала).

Протипоказання.

Амлодипін протипоказаний пацієнтам із наступними станами:

- підвищена чутливість до амлодипіну, похідних дигідропіридину або до будь-яких інших компонентів препарату;

- тяжка артеріальна гіпотензія;

- шок (включаючи кардіогенний шок);

- обструкція вихідного тракту лівого шлуночка (наприклад, виражений аортальний стеноз);

- гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських препаратів на амлодипін.

Інгібітори CYP3A4.

Одночасне застосування амлодипіну з потужними або помірними інгібіторами CYP3A4 (інгібітори протеази, протигрибкові препарати групи азолів, макроліди, наприклад, еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до істотного збільшення концентрації амлодипіну, що також може призвести до підвищення ризику виникнення гіпотензії. Клінічні прояви зазначених фармакокінетичних відхилень можуть бути більш вираженими у пацієнтів літнього віку. У зв’язку з цим може знадобитися моніторинг клінічного стану та корекція дози.

Кларитроміцин є інгібітором CYP3A4. Існує підвищений ризик гіпотензії у пацієнтів, які одночасно приймають кларитроміцин і амлодипін, тому за такими пацієнтами рекомендується здійснювати пильний нагляд.

Індуктори CYP3A4.

При одночасному застосуванні відомих індукторів CYP3A4 концентрація амлодипіну у плазмі крові може коливатися. З цієї причини слід контролювати артеріальний тиск і коригувати дозу препарату під час і після одночасного застосування, особливо з потужними індукторами CYP3A4 (наприклад, рифампіцином, препаратами звіробою звичайного [Hypericum perforatum]).

Одночасне застосування амлодипіну і вживання грейпфрутів або грейпфрутового соку не рекомендується, оскільки це може призвести до підвищення біодоступності амлодипіну у деяких пацієнтів, що у свою чергу може посилити гіпотензивний ефект.

Дантролен (інфузії): у лабораторних тварин були відзначені випадки фібриляції шлуночків і серцево-судинної недостатності, що супроводжувалися гіперкаліємією, з летальним наслідком і колапсом на тлі застосування верапамілу і внутрішньовенного введення дантролену. Внаслідок ризику розвитку гіперкаліємії слід уникати одночасного застосування дантролену та блокаторів «повільних» кальцієвих каналів, у тому числі амлодипіну, у пацієнтів, схильних до злоякісної гіпертермії, а також при лікуванні злоякісної гіпертермії.

Вплив амлодипіну на інші лікарські препарати.

Амлодипін посилює гіпотензивну дію інших препаратів, що мають антигіпертензивну дію, і застосовуваних для зниження артеріального тиску.

Такролімус.

Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Для уникнення токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну, потрібне регулярне спостереження за рівнем такролімусу в крові та, у разі необхідності, корекція дозування.

Циклоспорин.

У пацієнтів із трансплантованою ниркою спостерігалося мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин: одночасне багаторазове застосування амлодипіну в дозі 10 мг із симвастатином у дозі 80 мг призводило до збільшення концентрації симвастатину на 77 % порівняно з монотерапією симвастатином. Рекомендується обмежити дозу симвастатину для пацієнтів, які приймають амлодипін, до 20 мг на добу.

mTOR інгібітори (mammalian target of rapamycin – мішені рапаміцину у ссавців).

Такі mTOR інгібітори, як сиролімус, темсиролімус та еверолімус є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з mTOR інгібіторами він може посилювати вплив останніх.

Силденафіл.

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

Інші лікарські засоби.

Амлодипін не впливає на фармакокінетику аторвастатину, дигоксину або варфарину.

Етанол (алкоголь).

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

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

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

Лабораторні тести.

Вплив на показники лабораторних тестів невідомий.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну в разі гіпертонічного кризу не встановлені.

Пацієнти із серцевою недостатністю.

Амлодипін слід застосовувати з обережністю у цієї категорії пацієнтів.

У ході досліджень з участю пацієнтів із серцевою недостатністю (III-IV функціональний клас за класифікацією NYHA) було встановлено, що в групі, котра отримувала амлодипін, порівняно з групою плацебо, збільшилася кількість випадків набряку легенів, але це не було пов’язано з погіршенням перебігу серцевої недостатності.

Блокатори «повільних» кальцієвих каналів, у тому числі амлодипін, слід з обережністю застосовувати для лікування пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, оскільки вони збільшують ризик виникнення серцево-судинних ускладнень і відсоток летальних наслідків.

Застосування пацієнтам із порушенням функції печінки.

Період напіввиведення амлодипіну та значення AUC збільшені у пацієнтів із порушенням функції печінки; рекомендовані дози таким пацієнтам не встановлені. Лікування амлодипіном слід розпочинати з мінімальних доз, і під час підвищення дози слід дотримуватися обережності. У пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки титрування дози повинно бути повільним та проводитися під пильним наглядом лікаря.

Застосування пацієнтам літнього віку

Підвищення дози для пацієнтів літного віку слід проводити з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетика»).

Застосування пацієнтам з порушенням функції нирок.

У цій групі пацієнтів амлодипін можна застосовувати у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушення функції нирок. Амлодипін не виводиться шляхом гемодіалізу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Безпека застосування амлодипіну для лікування вагітних жінок не встановлена.

Застосування у період вагітності рекомендується лише в разі відсутності безпечнішої альтернативи, або якщо захворювання матері становить більшу небезпеку для матері та плода, ніж лікування. У тварин, при застосуванні високих доз, спостерігалася репродуктивна токсичність.

Годування груддю. Амлодипін проникає у грудне молоко. Частка від материнської дози, отриманої немовлям, оцінювалася з міжквартальним діапазоном 3-7 %, максимум 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомий. Рішення про продовження/припинення грудного годування або про продовження/припинення лікування амлодипіном слід приймати з урахуванням користі грудного годування для дитини і користі, одержуваної матір'ю від лікування.

Фертильність. Повідомляли про те, що в деяких пацієнтів, які отримують блокатори «повільних» кальцієвих каналів, спостерігалися оборотні біохімічні зміни у голівках сперматозоїдів. Клінічні дані щодо можливого впливу амлодипіну на фертильність обмежені.

Здатність впливати на швидкість реакції під час керування автотранспортом або іншими механізмами.

Амлодипін може деяким чином впливати на здатність керувати автомобілем або іншими механізмами. Якщо у пацієнта, який приймає амлодипін, відзначається запаморочення, головний біль, підвищена втомлюваність або нудота, вони можуть вплинути на швидкість і якість реакцій. Рекомендується дотримуватися обережності на початковому етапі лікування.

Спосіб застосування та дози.

Дози

Дорослі

У разі гіпертонії та стенокардії звичайна початкова доза становить 5 мг 1 раз на добу. Залежно від індивідуальної реакції пацієнта на лікування ця доза може бути збільшена до максимальної дози 10 мг на добу.

Пацієнтам, які страждають на артеріальну гіпертензію, Нормодипін застосовують у комбінації з тіазидним діуретиком, альфа-блокатором, бета-блокатором або інгібітором ангіотензин-

перетворювального ферменту. Пацієнтам, які страждають на стенокардію і не реагують на лікування нітратами та/або адекватними дозами бета-блокаторів, Нормодипін можна використовувати як монотерапію або у поєднанні з іншими антиангінальними засобами.

У разі одночасного призначення препарату з тіазидними діуретиками, бета-блокаторами та інгібіторами АПФ корекція дози не потрібна.

Особливі групи пацієнтів

Діти та підлітки віком від 6-ти до 17-ти років, які страждають на артеріальну гіпертензію

Рекомендована початкова доза для лікування артеріальної гіпертензії у пацієнтів віком від 6-ти до 17-ти років становить 2,5 мг на добу (в цьому випадку слід застосовувати інший лікарський засіб); якщо після 4-х тижнів застосування препарату контроль над артеріальним тиском не досягається, дозу можна збільшити до 5 мг на добу. Застосування доз, що перевищують 5 мг на добу, для лікування пацієнтів дитячого віку не вивчали (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку.

Нормодипін, застосовуваний у аналогічних дозах, однаково добре переноситься як молодими пацієнтами, так і пацієнтами літнього віку. Пацієнтам літнього віку рекомендована звичайна схема лікування, проте збільшення дози слід проводити з обережністю (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакокінетика»).

Порушення функцій печінки.

Рекомендовані дози для пацієнтів із легким або помірним порушенням функції печінки не встановлені. Підбір дози слід здійснювати з обережністю; лікування слід розпочинати з найменшої рекомендованої дози (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»). Фармакокінетику амлодипіну в осіб із важким порушенням функції печінки не вивчали. Лікування пацієнтів із тяжким порушенням функції печінки слід розпочинати з мінімальної дози амлодипіну; титрування дози слід здійснювати поступово.

Порушення функцій нирок.

Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушення функції нирок, тому таким пацієнтам рекомендовано застосування звичайних доз. Амлодипін не виводиться шляхом гемодіалізу.

Спосіб застосування

Таблетки для прийому всередину.

Цей лікарський засіб не виготовляється в дозуванні 2,5 мг. Таблетки по 5 мг препарату Нормодипін не призначені для розподілу навпіл для отримання дози 2,5 мг.

Діти.

Застосовувати дітям віком від 6 років.

Вплив амлодипіну на артеріальний тиск пацієнтів віком до 6 років невідомий.

Передозування.

Симптоми. Наявні дані свідчать про те, що значне передозування може призвести до надмірної периферичної вазодилатації з можливим розвитком рефлекторної тахікардії. Описані випадки вираженої і стійкої артеріальної гіпотензії, у тому числі з розвитком шоку і летального наслідку.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк як наслідок передозування амлодипіну, яке може проявлятися з відстроченим початком (24-48 годин після прийому) і вимагає початку штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Лікування.

Клінічно значуща гіпотензія, спричинена передозуванням амлодипіну, вимагає проведення активних заходів, спрямованих на підтримку функції серцево-судинної системи, в тому числі приведення нижніх кінцівок у підняте положення, моніторинг показників роботи серця і легенів, контроль об'єму циркулюючої крові та діурезу.

Для відновлення тонусу судин і нормалізації артеріального тиску, у разі відсутності протипоказань, можливе застосування судинозвужувальних препаратів. Для усунення наслідків блокади кальцієвих каналів внутрішньовенно вводити глюконат кальцію.

У деяких випадках може бути ефективним промивання шлунка. Призначення активованого вугілля здоровим добровольцям у дозі 10 мг одразу або впродовж 2 годин після прийому амлодипіну призводило до значного зниження всмоктування препарату. Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками сироватки крові, гемодіаліз є малоефективним.

Побічні реакції.

Найчастіше у період лікування спостерігалися такі небажані реакції: сонливість, запаморочення, головний біль, посилене серцебиття, припливи, біль у животі, нудота, набряк гомілок, набряки і втома.

Перелік побічних реакцій наведений у таблиці нижче.

При лікуванні амлодипіном відзначалися небажані явища, частота яких визначена як: дуже часті (≥1/10); часті (≥1/100 та <1/10); нечасті (≥1/1000 та <1/100); поодинокі (≥1/10000 та <1/1000); рідкісні (<1/10000), частота невідома (неможливо визначити на основі наявних даних).

	Частота побічних реакцій					
Клас системи органів	**Дуже часті**	**Часті**	**Нечасті**	**Поодинокі**	**Рідкісні**	**Частота невідома**
З боку системи крові та лімфатичної системи					Лейкоцитопенія, тромбоцитопенія	

З боку імунної системи					Алергічні реакції	
З боку обміну речовин і харчування					Гіперглікемія	
Психічні розлади			Безсоння, зміни настрою (у тому числі тривожність), депресія	Сплутаність свідомості		
З боку нервової системи		Сонливість, запаморочення, головний біль (головним чином на початку лікування)	Тремор, дисгевзія (порушення сприйняття смаку), синкопе, гіпестезія, парестезія		Гіпертонус, периферична нейропатія	Екстрапірамідні розлади
З боку органів зору		Порушення зору (в тому числі диплопія)				
З боку органів слуху та лабіринту			Дзвін у вухах			
З боку серця		Посилене серцебиття	Аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та фібриляція передсердь)		Інфаркт міокарда	
З боку судин		Припливи	Артеріальна гіпотензія		Васкуліт	
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння		Диспное	Кашель, риніт			
З боку шлунково-кишкового тракту		Біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечнику (включаючи діарею та запор)	Блювання, сухість у роті		Панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен	
З боку печінки і жовчовивідних шляхів					Гепатит, жовтяниця, підвищення активності печінкових трансаміназ*	
З боку шкіри та підшкірної клітковини			Алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, екзантема, кропив’янка		Ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість	Токсичний епідермальний некроліз
З боку кістково-м’язової системи та сполучної тканини		Набряки гомілки, судоми м'язів	Артралгія, міалгія, біль у спині			

З боку нирок та сечовивідних шляхів			Порушення сечовипускання, ніктурія, підвищена частота сечовипускання			
З боку статевих органів та молочних залоз			Імпотенція, гінекомастія			
Загальні розлади	Набряки	Втомлюваність, астенія	Біль у грудях, біль, нездужання			
Вплив на результати лабораторних та інструментальних досліджень			Збільшення або зменшення маси тіла			

* як правило, супроводжується холестазом.

Повідомляли про поодинокі випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Повідомлення про підозрювані побічні ефекти

Повідомлення про підозрювані побічні ефекти після реєстрації препарату відіграє важливу роль і дозволяє продовжувати спостереження за співвідношенням «користь/ризик» лікарського препарату. Медичним працівникам рекомендується повідомляти про підозрювані побічні реакції за допомогою державної системи сповіщення про небажані реакції.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Зберігати при температурі не вище 30 °С, в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник. ВАТ «Гедеон Ріхтер», Угорщина.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

H-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.