

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СТАМЛО

(STAMLO)

Склад:

діюча речовина: амлодипін;

1 таблетка містить амлодипіну бесилату еквівалентно 5 мг або 10 мг амлодипіну;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, плоскі таблетки з фаскою, розподільчою рисою з одного боку і тисненням «5» або «10» з іншого.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини. Похідні дигідропіридину. Код АТХ C08C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амлодипін – антагоніст кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарда та до клітин гладких м'язів.

Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений безпосередньою розслаблюючою дією на гладкі 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 в 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 можна застосовувати пацієнтам з 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 20 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 з плазми крові становить приблизно 35-50 годин. Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається після 7-8 днів безперервного застосування препарату. Амлодипін головним чином метаболізується печінкою з утворенням неактивних метаболітів (~ 90%), з яких приблизно 60 % виводиться із сечею та близько 10 % амлодипіну виводиться у незмінному вигляді.

Пацієнти літнього віку. Час досягнення рівноважних концентрацій амлодипіну у плазмі крові подібний у пацієнтів літнього віку та у дорослих пацієнтів. Однак, кліренс амлодипіну у пацієнтів літнього віку знижується, призводячи до збільшення площі під кривою «концентрація/час» (AUC) приблизно на 40-60%, що може потребувати застосування нижчої початкової дози препарату.

Пацієнти з серцевою недостатністю.

У пацієнтів із серцевою недостатністю кліренс амлодипіну знижений. У дослідженнях спостерігалось збільшення AUC приблизно на 40-60% у пацієнтів з помірною та тяжкою серцевою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функції печінки

У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення тривалості періоду напіврозпаду та до збільшення AUC приблизно на 40-60 %.

Пацієнти з порушенням функцій нирок. Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незміненому вигляді з сечею. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушення функцій нирок. Пацієнтам із порушенням функцій нирок можна застосовувати звичайні дози амлодипіну.

Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

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); нестабільна стенокардія; застосування протягом 8 днів після інфаркту міокарда; 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 ході *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, у свою чергу, призводить до посилення гіпотензивної дії.

Індуктори CYP3A4.

Концентрація амлодипіну у плазмі крові 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 упродовж, так і після

супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробою звичайного).

Вплив амлодипіну на інші лікарські засоби.

Гіпотензивний ефект амлодипіну потенціює гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних засобів.

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.

Такролімус.

Існує ризик підвищення рівнів такролімусу в крові при одночасному застосуванні з амлодипіном, однак фармакокінетичний механізм такої взаємодії повністю не встановлено. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну пацієнтам, які приймають такролімус, слід проводити регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та, у разі необхідності, корегувати дозу такролімусу.

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.

Циклоспорин.

У дослідженні взаємодії циклоспорину та амлодипіну при застосуванні пацієнтам із трансплантованою ниркою спостерігалася мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 40 %). При одночасному застосуванні цих лікарських засобів слід контролювати концентрації циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу циклоспорину.

Симвастатин.

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

Силденафіл.

Одноразове застосування 100 мг силденафілу пацієнтам з есенціальною гіпертензією не впливало 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.

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

Етанол (алкоголь).

Одноразове та багаторазове застосування 10 мг амлодипіну не мало 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.

Безпеку та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювали.

Пацієнти із серцевою недостатністю.

Даній категорії пацієнтів амлодипін слід застосовувати з обережністю. У ході довготривалого плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (клас III та IV за класифікацією NYHA) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно із застосуванням плацебо. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних наслідків у майбутньому.

Пацієнти із порушенням функції печінки.

Період напіввиведення амлодипіну та параметри AUC вищі у пацієнтів із порушенням функції печінки; рекомендацій стосовно доз препарату немає. Тому даній категорії пацієнтів слід розпочинати застосування препарату з найнижчої дози. Слід 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 ретельний нагляд за станом пацієнта.

Пацієнти літнього віку.

Кліренс амлодипіну у пацієнтів літнього віку знижується, призводячи до збільшення AUC приблизно на 40–60%. Підбір дози для пацієнтів похилого віку слід проводити обережно, зазвичай починаючи з найнижчої дози.

Пацієнти з нирковою недостатністю.

Даній категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози препарату. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функцій 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.

Фертильність.

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

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 ході досліджень на тваринах при застосуванні високих доз спостерігалася репродуктивна токсичність.

Період годування груддю.

Амлодипін проникає у материнське молоко. Співвідношення дози, отриманої новонародженим від матері, у міжквартильному діапазоні оцінюють як 3-7 %, максимум 15 %. Дія амлодипіну на немовлят невідома.

При прийнятті рішення про продовження годування груддю або про застосування амлодипіну необхідно оцінювати користь годування груддю для дитини та користь від застосування препарату для матері.

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.

Таблетки застосовувати внутрішньо незалежно від прийому їжі.

Дорослі. Зазвичай для лікування артеріальної гіпертензії та стенокардії рекомендована початкова доза становить 5 мг амлодипіну 1 раз на добу. Залежно від реакції пацієнта на

терапію дозу можна збільшити до максимальної дози, що становить 10 мг 1 раз на добу.

Діти віком від 6 років з артеріальною гіпертензією. Рекомендована початкова доза амлодипіну для цієї категорії пацієнтів становить 2,5 мг 1 раз на добу. Якщо необхідний рівень артеріального тиску не буде досягнутий протягом 4 тижнів, дозу можна збільшити до 5 мг на добу. Застосування препарату у дозах вище 5 мг для даної категорії пацієнтів не досліджували.

Пацієнти літнього віку, ослаблені пацієнти. Даній категорії пацієнтів лікування зазвичай починають з нижчої дози (2,5 мг 1 раз на добу). Підвищення дози слід проводити з обережністю.

Пацієнти з порушенням функції нирок. Немає необхідності у підборі дози для даної категорії пацієнтів.

Застосування пацієнтам з печінковою недостатністю. Пацієнти з печінковою недостатністю мають знижений кліренс амлодипіну. Лікування зазвичай починають з нижчої дози препарату (2,5 мг 1 раз на добу). (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблетки амлодипіну по 5 мг можуть бути розділені навпіл для отримання дози 2,5 мг.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям віком від 6 років. Вплив амлодипіну на артеріальний тиск пацієнтів до 6 років невідомий.

Передозування.

Досвід навмисного передозування препарату є обмеженим.

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

Рідко повідомлялося про розвиток некардіогенного набряку легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися з відстроченим початком (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 кінцівок, моніторинг об'єму циркулюючої рідини та сечовиділення.

Для відновлення тону 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 високою мірою зв'язується з білками плазми крові, ефект діалізу є незначним.

Побічні реакції.

З боку крові та лімфатичної системи: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія, пурпура.

З боку імунної системи: алергічні реакції, ангіоневротичний набряк (набряк Квінке).

З боку метаболізму та аліментарні розлади: гіперглікемія, спрага.

З боку психіки: безсоння, аномальні сновидіння, зміни настрою (включаючи тривожність), депресія, сплутаність свідомості.

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

З боку органів зору: порушення зору (включаючи диплопію), очний біль, кон'юнктивіт.

З боку органів слуху та рівноваги: дзвін у вухах, біль за грудиною, синкопе.

З боку серця: посилене серцебиття, інфаркт міокарда, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь).

З боку судин: припливи, артеріальна гіпотензія, васкуліт, периферична ішемія.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення: диспное, риніт, кашель, носова кровотеча.

З боку шлунково-кишкового тракту: анорексія, дисфагія, біль у животі, нудота, блювання, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи закреп та діарею), здуття живота, сухість у роті, панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

З боку гепатобіліарної системи: гепатити, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося із холестазом).

З боку шкіри та підшкірної тканини: алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, еритематозний висип, макуло-папульозний висип, екзантема, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, кропив'янка, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса Джонсона, фоточутливість, токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: набрякання гомілок, артралгія, артроз, міалгія, судоми м'язів, біль у спині.

З боку нирок та сечовидільного тракту: порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення та стани у місці введення: набряк, стомлюваність, біль за грудиною, астенія, біль, нездужання, припливи жару, скутість.

Інші: збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомляли про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний моніторинг співвідношення між користю і ризиками, пов'язаними із застосуванням цього лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у стрипі або блістері, по 2 або 3 стрипи або блістери у пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Д-р Редді'с Лабораторіс Лтд, ФТО – ІІ.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця № 42р, 43, 44р, 45р, 46р, 53, 54, 83, с. Бачупалі, Бачупалі Мандал, округ Медчал Малкайгірі – 500090, штат Телангана, Індія.