ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

АМЛОДИПІН
(AMLODIPINE)

Склад:

діюча речовина: амлодипіну бесилат;

1 таблетка містить амлодипіну бесилату у перерахуванні на амлодипін 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), повідон 25, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, індигокармін (Е 132).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: одношарові таблетки круглої форми білого або білого з блакитним відтінком кольору, верхня та нижня поверхня яких опуклі. На розламі під лупою видно відносно однорідну структуру.

Фармакотерапевтична група.

Селективні антагоністи кальцію з переважаючою дією на судини. Похідні дигідропіридину. Амлодипін. Код АТХ С08С А01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений безпосередньою розслаблювальною дією на гладенькі м’язи судин. Точний механізм антиангінального ефекту амлодипіну встановлений недостатньо, однак наступні ефекти відіграють певну роль:

1. Амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином знижує периферичний опір (постнавантаження). Зниження навантаження на серце призводить до зниження споживання енергії та потреби міокарда у кисні.

2. Розширення головних коронарних артерій та коронарних артеріол, 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. 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. Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін поступово абсорбується у плазмі 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 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 з утворенням неактивних метаболітів. Близько 60 % введеної дози виводиться із сечею, приблизно 10 % з яких становить амлодипін у незмінному вигляді.

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

Пацієнти із 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.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Інформація щодо застосування амлодипіну пацієнтам із порушенням 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 %.

Діти. Дослідження фармакокінетики проводили з участю 74 дітей з артеріальною гіпертензією

віком від 12 до 17 років (також 34 пацієнти віком від 6 до 12 років, та 28 пацієнтів віком від 13 до 17 років), які застосовували амлодипін у дозах 1,25 - 20 мг на добу за 1 або за 2 прийоми. Зазвичай кліренс при пероральному застосуванні дітям віком від 6 до 12 років та від 13 до 17 років становив 22,5 та 27,4 л/годину відповідно для хлопчиків, і 16,4 та 21,3 л/годину відповідно для дівчаток. Спостерігається значна варіабельність експозиції у різних пацієнтів. Інформація щодо пацієнтів віком до 6 років є обмеженою.

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 (НПЛЗ), 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 чи помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи 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).

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.

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, потрібен регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та, у разі необхідності, корекція дозування.

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

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

Циклоспорин.

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводили, за винятком застосування пацієнтам 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 концентрацій 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 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 та силденафілу в якості комбінованої терапії кожен із препаратів проявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Етанол.

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

Інші лікарські засоби.

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

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 препарат 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 випадків 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 із 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.

Збільшувати дозу препарату даній категорії пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти із 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.

Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями, такими як непереносимість галактози, недостатність лактази Лаппа та мальабсорбція глюкози-галактози, не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпечність 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 грудне 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.

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.

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 становить 5 мг 1 раз на добу. Залежно від реакції пацієнта на терапію дозу можна збільшити до максимальної дози, що становить 10 мг на 1 раз на добу.

Пацієнтам зі стенокардією препарат можна застосовувати як монотерапію чи 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 ангіотензинперетворювального ферменту пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

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

Діти віком від 6 років з артеріальною гіпертензією.

Рекомендована початкова доза препарату для цієї категорії пацієнтів становить 2,5 мг 1 раз 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.

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

Пацієнти з порушенням 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.

Пацієнти з порушенням функції печінки.

Дози препарату для застосування пацієнтам з порушенням функції печінки від легкого до помірного ступеня тяжкості не встановлені, тому підбір дози слід проводити з обережністю та

починати застосування препарату із найнижчої дози в діапазоні доз (див. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

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

Таблетки по 5 мг препарату не призначені для розподілу 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 обмежений.

Симптоми передозування: значне передозування препарату 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 артеріальна 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 крові, ефект діалізу незначний.

Побічні реакції.

При застосуванні амлодипіну найчастіше повідомляли 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, про які повідомлялося під час застосування амлодипіну, наведені нижче за системами та класами 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.

З боку імунної системи: дуже рідко: алергічні реакції.

З боку обміну речовин та харчування: дуже рідко: гіперглікемія.

Психічні порушення: нечасто: депресія, зміни настрою (включаючи тривожність), безсоння; рідко: сплутаність свідомості.

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.

З боку органів зору: часто: порушення зору (включаючи диплопію).

З боку органів слуху та лабіринту: нечасто: дзвін у вухах.

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

З боку судин: часто: припливи; нечасто: артеріальна гіпотензія; дуже рідко: васкуліт.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки і середостіння: часто: диспное; нечасто: кашель, риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто: біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечнику (включаючи діарею та запор); нечасто: блювання, сухість у роті; дуже рідко: панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: дуже рідко: гепатити, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося із холестазом).

З боку шкіри та підшкірної тканини: нечасто: алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, екзантема, кропив’янка; дуже рідко: ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість; невідомо: токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м’язової та сполучної тканин: часто: набрякання гомілок, судоми м’язів; нечасто: артралгія, міалгія, біль у спині.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: нечасто: порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

З боку статевих органів та молочної залози: нечасто: імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення та порушення у місці введення: дуже часто: набряки; часто: підвищена втомлюваність, астенія; нечасто: біль у грудях, біль, нездужання.

Дослідження: нечасто: збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомляли про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Діти.

Амлодипін добре переноситься при застосуванні дітям. Профіль побічних реакцій був подібним до тих, що спостерігалися у дорослих. У дослідженні з участю 268 дітей найчастіше повідомляли про такі побічні реакції: головний біль, запаморочення, розширення кровоносних судин, носова кровотеча, біль у животі, астенія.

Більшість побічних реакцій були легкого або помірного ступеня. Тяжкі побічні реакції (переважно головний біль) спостерігалися у 7,2 % при застосуванні 2,5 мг амлодипіну, у 4,5 % при застосуванні 5 мг амлодипіну, та у 4,6 % – у групі плацебо. Найпоширенішою причиною виключення з дослідження була неконтрольована гіпертензія. Жодного разу виключення з дослідження не було спричинене відхиленнями лабораторних показників від норми. Не було зафіксовано суттєвих змін пульсу.

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.

В оригінальній упаковці при температурі не вище 30 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Для дозування 5 мг:

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів у пачці з картону;

по 10 таблеток у блістері; по 100 блістерів у коробці з картону.

Для дозування 10 мг:

По 10 таблеток у блістері; по 3 або по 6, або по 9 блістерів у пачці з картону;

по 10 таблеток у блістері; по 90 блістерів у коробці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.