**ІНСТРУКЦІЯ**

# для медичного застосування лікарського засобу

## АМЛОДИПІН-ЗДОРОВ’Я

***Склад:***

*діюча речовина:* 1 таблетка|таблетку| містить амлодипіну бесилату| у перерахуванні на амлодипін 5 мг або 10 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза|, лактози моногідрат, кальцію гідрофосфат безводний|безводний|, кремнію діоксид колоїдний безводний, кальцію стеарат|.

**Лікарська форма.** Таблетки|таблетки|.

*Основні фізико-хімічні властивості:* таблетки по 5 мг  білого або білого з кремуватим відтінком кольору, плоскоциліндричної форми з фаскою;

таблетки по 10 мг білого або білого з|із| кремуватим| відтінком кольору, плоскоциліндричної форми з рискою і фаскою.

**Фармакотерапевтична група.** Селективні антагоністи кальцію з|із| переважним впливом на судини|посудини|.

Код АТХ С08С А01.

***Фармакологічні властивості.***

*Фармакодинаміка.* Амлодипін – антагоніст кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує надходження іонів кальцію до міокарду 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, його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.

*Фармакокінетика.*

Всмоктування/розподіл. Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін поступово абсорбується у плазму крові. 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 %.

Одночасне вживання їжі не впливає на всмоктування амлодипіну.

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 незміненому вигляді.

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

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.

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 обмежена.

**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.

Вплив амлодипіну на зв’язування з білками крові таких лікарських засобів як дигоксин, фенітоїн, варфарин або індометацин, *in vitro* відсутній.

*Вплив інших лікарських засобів на амлодипін.*

*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.* Інформації щодо впливу індукторів CYP3A4 на амлодипін немає. Одночасне застосування амлодипіну та речовин, що є індукторами CYP3A4 (наприклад рифампіцину, звіробою), може призводити до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові, тому застосовувати такі комбінації слід з обережністю.

*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 пацієнтам, які приймають такролімус, слід проводити регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та, у разі необхідності, корекція дозування.

*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.

*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 фармакокінетику етанолу.

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

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

*Лабораторні тести.*

Вплив на показники лабораторних тестів невідомий.

***Особливості застосування|вживання|.*** Безпечність та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювалися.

*Пацієнти із серцевою недостатністю.*

Даній категорії пацієнтів препарат слід застосовувати з обережністю. Наявні дані, що 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 пацієнтами, які амлодипін не приймали. 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.

*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.

Препарат містить лактозу, тому, якщо у пацієнта встановлено непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

***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 тварин при застосуванні високих доз спостерігалася репродуктивна токсичність.

*Період годування груддю.* Невідомо, чи проникає амлодипін у грудне молоко. 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 чи нудота.

Слід бути обережними, особливо на початку терапії.

***Спосіб застосування|вживання| 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 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 ангіотензинперетворювального ферменту пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Немає необхідності у підборі дози препарату при одночасному застосуванні з тіазидними

діуретиками, бета-блокаторами та інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту.

Дітям віком від 6 років з артеріальною гіпертензією рекомендована початкова доза препарату становить 2,5 мг 1 раз на добу. Якщо необхідного рівня артеріального тиску не буде досягнуто протягом 4 тижнів, дозу можна збільшити до 5 мг на добу. Дані щодо застосування препарату у дозах вище 5 мг даній категорії пацієнтів відсутні.

*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 не встановлені, тому підбір дози слід проводити з обережністю та починати застосування препарату із найнижчої дози в діапазоні доз (див. розділ «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»). Фармакокінетику амлодипіну не досліджували у пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня. Для пацієнтів із порушенням функції печінки тяжкого ступеня застосування амлодипіну слід починати із найнижчої дози та поступово її збільшувати.

Таблетки по 5 мг препарату не призначені для розподілу навпіл для отримання дози 2,5 мг, тому амлодипін у дозі 2,5 мг слід призначати у лікарських формах з відповідним дозуванням.

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

***Передозування.*** Досвід навмисного передозування препарату обмежений.

*Симптоми передозування:* значне передозування препарату призводить до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та, можливо, тривалої системної артеріальної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легень у результаті передозування амлодипіну, який може мати відстрочений початок (через 24-48 годин після прийому) і потребувати штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

*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, 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 втомлюваність.

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

*З боку імунної системи:* алергічні реакції.

*З боку метаболізму та аліментарні розлади:* гіперглікемія.

*Психічні порушення:* депресія, зміни настрою (включаючи тривожність), безсоння, сплутаність свідомості.

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

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

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

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

*З боку судин:* припливи, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

*Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення:* 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 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, екзантема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин:* набрякання гомілок, судоми м'язів, артралгія, міалгія, 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:* набряки, втомлюваність, астенія, біль у грудях, біль, нездужання.

*Дослідження:* збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомлялося про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Діти.

Амлодипін добре переноситься при застосуванні дітям. Профіль побічних реакцій подібний до тих, що спостерігаються у дорослих. У дітей найчастіше спостерігаються такі побічні реакції: головний біль, запаморочення, розширення кровоносних судин, носова кровотеча, біль у животі, астенія, неконтрольована гіпертензія.

Більшість побічних реакцій були легкого або помірного ступеня.

*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.*** 5 років.

**Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** Таблетки|таблетки| по 5 мг або 10 мг № 10×3 у блістерах у коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ТОВАРИСТВО З ОБМЕЖЕНОЮ ВІДПОВІДАЛЬНІСТЮ «КОРПОРАЦІЯ «ЗДОРОВ’Я».

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**
Україна, 61013, Харківська обл., місто Харків, вулиця Шевченка, будинок 22.