

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**Азомекс**

**(Asomex)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* S(-) амлодипін;

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

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид жовтий (E 172), магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

*таблетки по 2,5 мг:* таблетки злегка жовтого кольору, серцевидної форми, з лінією розлому з однієї сторони та гладкі з іншої; на поверхні таблетки допускаються вкраплення коричневого кольору;

*таблетки по 5 мг:* таблетки жовтого кольору, серцевидної форми, з лінією розлому з однієї сторони та гладкі з іншої; на поверхні таблетки допускаються вкраплення коричневого кольору.

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Амлодипін – рацемічна суміш S(-) та R(-) ізомерів. S-amlodipine – активна хіральна форма амлодипіну – блокатор повільних кальцієвих каналів; блокує надходження іонів кальцію через мембрани до клітин гладеньких м'язів міокарда та судин. Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений безпосереднім впливом на гладенькі м'язи судин.

Антиангінальний ефект амлодипіну реалізується двома способами.

1. Амлодипін розширює периферичні артерії та таким чином знижує загальний периферичний опір та післянавантаження. Оскільки частота серцевих скорочень при цьому практично не змінюється, то зменшується навантаження на серце, споживання енергії та потреба 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 хворих з артеріальною гіпертензією разова доза амлодипіну забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин, що дає змогу застосовувати його 1 раз на добу. Завдяки повільному початку дії амлодипін не спричиняє гострої артеріальної гіпотензії. 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 чинить несприятливого впливу на обмін речовин та ліпіди плазми крові, тому його можна застосовувати пацієнтам із бронхіальною астмою, цукровим діабетом та подагрою.

*Фармакокінетика.*

#### Всмоктування/розподіл

Після прийому внутрішньо у терапевтичних дозах амлодипін добре всмоктується, досягаючи максимальної концентрації у крові через 6–12 годин. Абсолютна біодоступність, за розрахунками, становить 64–80%. 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, що забезпечує можливість призначення препарату 1 раз на добу. Стійка рівноважна концентрація у плазмі крові досягається через 7–8 днів регулярного застосування препарату. Амлодипін трансформується у печінці з утворенням неактивних метаболітів; 10% незміненого препарату та 60% метаболітів виводяться із сечею.

#### Пацієнти літнього віку

Час досягнення рівноважних концентрацій амлодипіну в плазмі 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 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 напіввиведення 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 чи 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 тiazидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), нітратами пролонгованої дії, сублінгвальною формою нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, антибіотиками, оральними гіпоглікемічними лікарськими засобами.

Дані, отримані в 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 СYP3A4*

Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів СYP3A4 потужної чи 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, в свою чергу, призводить до посилення гіпотензивної дії.

### *Кларитроміцин*

Кларитроміцин є інгібітором СYP3A4. Існує підвищений ризик виникнення гіпотензії у пацієнтів, які отримують кларитроміцин з амлодипіном. При супутньому застосуванні амлодипіну з кларитроміцином рекомендується проводити ретельний нагляд за станом пацієнтів.

## *Індуктори СYP3A4*

При одночасному застосуванні амлодипіну та речовин, що є відомими індукторами СYP3A4, концентрація амлодипіну в плазмі крові може змінюватися. Тому слід контролювати артеріальний тиск і регулювати дозу як під час, так і після супутнього лікування, особливо сильними індукторами СYP3A4 (наприклад, рифампіцином, звірбоем).

### *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 потенціує гіпотензивний ефект інших антигіпертензивних лікарських засобів.

### *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.

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

Такі mTOR інгібітори, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами СYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором СYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з mTOR інгібіторами він може посилювати вплив останніх.

## *Циклоспорин*

Досліджень взаємодії циклоспорину та амлодипіну не проводили у здорових добровольців або інших груп населення, за винятком хворих із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалось збільшення величини залишкової концентрації циклоспорину (в середньому 0–40%). Тому у пацієнтів після трансплантації нирок, які застосовують Азолекс, необхідно проводити моніторинг рівня циклоспорину та, у разі необхідності, дозу останнього зменшити.

## *Симвастатин*

Одночасне багаторазове застосування добової дози Азолексу з 80 мг симвастатину призвело до збільшення експозиції симвастатину на 77% порівняно з монотерапією симвастатином. Тому доза симвастатину не повинна перевищувати 20 мг на добу для пацієнтів, які приймають цей препарат супутньо з амлодипіном.

## *Силденафіл*

Одноразовий прийом 100 мг силденафілу пацієнтами з есенціальною гіпертензією не впливав на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу як комбінованої терапії кожен із препаратів виявляв 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 Азолексу в добовій дозі 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.**

Безпеку та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювали.

## *Пацієнти із серцевою недостатністю*

Даній категорії пацієнтів препарат слід застосовувати з обережністю. 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 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 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 ретельне спостереження за станом пацієнта.

### *Пацієнти із нирковою недостатністю*

Даній категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози препарату. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем порушень функції нирок. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

### *Пацієнти літнього віку*

Збільшувати дозу препарату даній категорії пацієнтів слід з обережністю.

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.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю.*

**Вагітність.** 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.

**Годування груддю.** Амлодипін проникає у грудне молоко. Співвідношення дози, отриманої новонародженим від матері, у міжквартильному діапазоні оцінюють як 3–7%, максимум 15%. Вплив амлодипіну на немовлят 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, підвищена втомлюваність чи нудота.

Слід бути обережними, особливо на початку терапії.

### ***Спосіб застосування та дози.***

#### *Дорослі*

Оскільки діюча речовина лікарського засобу Азомекс (S(-) amlodipine besilate), на відміну від амлодипіну (рацемічної суміші), містить у складі лише активну S(-) форму ізомеру, слід взяти до уваги, що для лікування артеріальної гіпертензії легкого та помірного ступеня тяжкості таблетка Азомексу дозуванням 2,5 мг відповідає 5 мг амлодипіну, а таблетка Азомексу дозуванням 5 мг – 10 мг амлодипіну.

При артеріальній гіпертензії і стенокардії звичайна початкова доза Азомексу становить 2,5 мг 1 раз на добу; за необхідності цю дозу можна збільшити до 5 мг 1 раз на добу, залежно від індивідуальної реакції хворого.

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

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

#### *Особливі групи пацієнтів*

##### *Пацієнти літнього віку*

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

##### *Пацієнти із порушеннями функції печінки*

Дози лікарського засобу 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 препарату з найнижчої дози в діапазоні доз (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика» і «Особливості застосування»). Фармакокінетику амлодипіну не досліджували у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня. Для пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня застосування амлодипіну слід починати з найнижчої дози та поступово її збільшувати.

## *Пацієнти із порушеннями функції нирок*

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

## *Діти.*

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу дітям не встановлені, тому його не застосовують у педіатричній практиці.

## ***Передозування.***

Досвід навмисного передозування препарату обмежений.

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

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися відстроченим початком (через 24-48 годин після прийому) і потребує 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, підвищене положення нижніх 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 прийому 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, пальпітація, припливи, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, набряки та втомлюваність.



Побічні реакції, про які повідомлялося під час застосування амлодипіну, наведені нижче за системами та класами органів та за частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), частота невідома (не може бути встановлена за наявними даними).

#### *З боку крові та лімфатичної системи*

Дуже рідко: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія.

#### *З боку імунної системи*

Дуже рідко: алергічні реакції.

#### *З боку метаболізму та аліментарні розлади*

Дуже рідко: гіперглікемія.

#### *З боку психіки*

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.

Частота невідома: екстрапірамідний розлад.

#### *З боку органів зору*

Часто: порушення зору (включаючи диплопію).

#### *З боку органів слуху та лабіринту*

Нечасто: дзвін у вухах.

#### *З боку серця*

Часто: пальпітація.

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 та середостіння*

Часто: диспное.

Нечасто: кашель, риніт.

*З боку шлунково-кишкового тракту*

Часто: біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи запор та діарею).

Нечасто: блювання, сухість у роті.

Дуже рідко: панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

*З боку гепатобіліарної системи*

Дуже рідко: гепатит, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося з холестазом).

*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, ексфолюативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість.

Частота невідома: токсичний епідермальний некроліз.

*З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин*

Часто: набряк гомілок, судоми м'язів.

Нечасто: артралгія, міалгія, біль у спині.

*З боку нирок та сечовидільного тракту*

Нечасто: порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз*

Нечасто: імпотенція, гінекомастія.

*Загальні порушення та стани у місці введення*

Дуже часто: набряк.

Часто: астенія, підвищена втомлюваність.

Нечасто: біль за грудниною, біль, нездужання.

*Дослідження*

Нечасто: збільшення або зменшення маси тіла.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.** По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Емкур Фармасьютікалс Лтд.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Плот № П-1 та П-2, І.Т.В.Т. Парк, Фаза II, МІДС, Хіндіваді, Пуне - 411 057, Махараштра, Індія.