

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 C08C A01.

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 СYP3A4.

Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів СYP3A4 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 СYP3A4.

Концентрація амлодипіну у плазмі крові може змінюватися після одночасного застосування відомих індукторів СYP3A4. 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 СYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробоя 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 за необхідності, корекція дозування.

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

Такі mTOR інгібітори як сиролімус, темсиролімус та еверолімус є субстратами СYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором СYP3A. 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 спостерігалася 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. Повідомлялося про розвиток значної та, можливо, тривалої системної артеріальної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком.

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 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 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 повідомляли під час застосування амлодипіну, наведені нижче за системами та класами органів та за частотою виникнення: дуже часто ($\geq 1/10$), часто (від $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (від $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), рідко (від $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), дуже рідко ($\leq 1/10000$), 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 кишечника (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.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**АМЛОДИПИН
(AMLODIPINE)**

Состав:

действующее вещество: амлодипина бесилат;

1 таблетка содержит амлодипина бесилата в пересчете на амлодипин 5 мг или 10 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), повидон 25, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, индигокармин (Е 132).

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: однослойные таблетки круглой формы белого или белого с голубым оттенком цвета, верхняя и нижняя поверхность которых выпуклые. На разломе под лупой видно относительно однородную структуру.

Фармакотерапевтическая группа.

Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды. Производные дигидропиридина. Амлодипин. Код АТХ C08C A01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Амлодипин – антагонист кальция (производное дигидропиридина), блокирующий поступление ионов кальция к миокарду и в клетки гладких мышц.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен непосредственным расслабляющим действием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм антиангинального эффекта амлодипина установлен недостаточно, однако следующие эффекты играют определенную роль:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает периферическое сопротивление (постнагрузку). Снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.
2. Расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол, возможно, также играет роль в механизме действия амлодипина. Такое расширение повышает насыщение миокарда кислородом у пациентов со спазмом коронарной артерии (стенокардия Принцметалла или вариантная стенокардия).

У пациентов с артериальной гипертензией применение препарата 1 раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 часа в положении как лежа, так и стоя. В связи с медленным началом действия амлодипина острая артериальная гипотензия не наблюдается.

У пациентов со стенокардией при применении одной суточной дозы препарата увеличивается общее время физической нагрузки. Препарат снижает частоту приступов стенокардии и уменьшает потребность в применении нитроглицерина.

Амлодипин не ассоциируется с любыми побочными метаболическими действиями или изменениями уровня липидов в плазме крови, его можно применять пациентам с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Фармакокинетика.

Всасывание/распределение. После перорального применения терапевтических доз амлодипин постепенно абсорбируется в плазме крови. Одновременный прием пищи не влияет на всасываемость амлодипина. Абсолютная биодоступность неизменной молекулы составляет

около 64–80 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается на протяжении 6–12 часов после применения. Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг; константа диссоциации кислоты (pKa) амлодипина составляет 8,6. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что связывание амлодипина с белками плазмы крови составляет приблизительно 97,5 %.

Метаболизм/выведение. Период полувыведения из плазмы крови составляет приблизительно 35–50 часов. Равновесная концентрация в плазме крови достигается после 7–8 дней непрерывного применения препарата. Амлодипин главным образом метаболизируется с образованием неактивных метаболитов. Около 60 % введенной дозы выводится с мочой, приблизительно 10 % из которых составляет амлодипин в неизмененном виде.

Пациенты пожилого возраста. Время достижения равновесных концентраций амлодипина в плазме крови подобно у лиц пожилого возраста и у взрослых пациентов. Клиренс амлодипина обычно несколько снижен, что у пациентов пожилого возраста приводит к увеличению площади под кривой «концентрация/время» (AUC) и периода полувыведения препарата.

Пациенты с нарушением функций почек. Амлодипин экстенсивно биотрансформируется до неактивных метаболитов. 10 % амлодипина выделяется в неизмененном виде с мочой. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функций почек. Пациентам с нарушением функций почек можно применять обычные дозы амлодипина. Амлодипин не выводится путем диализа.

Пациенты с нарушением функции печени. Информация о применении амлодипина пациентам с нарушением функции печени очень ограничена. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению продолжительности периода полураспада и к увеличению AUC примерно на 40–60 %.

Дети. Исследования фармакокинетики проводили с участием 74 детей с артериальной гипертензией с 12 до 17 лет (также 34 пациента с 6 до 12 лет и 28 пациентов с 13 до 17 лет), которые применяли амлодипин в дозах 1,25 - 20 мг в сутки за 1 или 2 приема. Обычно клиренс при пероральном применении у детей с 6 до 12 и с 13 до 17 лет составлял 22,5 и 27,4 л/час соответственно для мальчиков и 16,4 и 21,3 л/час соответственно для девочек. Отмечается значительная вариабельность экспозиции у разных пациентов. Информация относительно пациентов до 6 лет является ограниченной.

Клинические характеристики.

Показания.

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая стабильная стенокардия.
- Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметалла).

Противопоказания.

- Известна повышенная чувствительность к дигидропиридинам, амлодипину или к любому

другому компоненту препарата.

- Артериальная гипотензия тяжелой степени.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выводящего тракта левого желудочка (например стеноз аорты тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Влияние других лекарственных средств на амлодипин.

Имеются данные по безопасному применению амлодипина с тиазидными диуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами пролонгированного действия, сублингвальной формой нитроглицерина, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (НПВС), антибиотиками, оральными гипогликемическими лекарственными средствами.

Данные, полученные в ходе *in vitro* исследований с плазмой крови человека, свидетельствуют об отсутствии влияния амлодипина на связывание с белками крови исследованных лекарственных средств (дигоксин, фенитоин, варфарин или индометацин).

Ингибиторы CYP3A4.

Одновременное применение амлодипина и ингибиторов CYP3A4 мощного или умеренного действия (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значительному повышению экспозиции амлодипина, что также может привести к повышению риска возникновения гипотензии. Клиническое значение таких изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Может быть необходимым клиническое наблюдение за состоянием пациента и подбор дозы.

Не рекомендуется одновременно применять амлодипин и грейпфруты или грейпфрутовый сок, поскольку у некоторых пациентов биодоступность амлодипина может повышаться, что, в свою очередь, приводит к усилению гипотензивного действия.

Индукторы CYP3A4.

Концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться после одновременного применения известных индукторов CYP3A4. Поэтому следует проводить мониторинг артериального давления и корректировать дозу с учетом одновременного приема этих лекарственных средств как в течение, так и после сопутствующего лечения, особенно это касается сильных индукторов CYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя продырявленного).

Дантролен (инфузии).

У животных наблюдались желудочковые фибрилляции с летальным исходом и сердечно-

сосудистый коллапс, которые ассоциировались с гиперкалиемией, после применения верапамила и дантролена внутривенно. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендовано избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, склонным к злокачественной гипертермии пациентам и при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства.

Гипотензивный эффект амлодипина потенцирует гипотензивный эффект других антигипертензивных средств.

Такролимус.

Существует риск повышения уровней такролимуса в крови при одновременном применении с амлодипином, однако фармакокинетический механизм такого взаимодействия полностью не установлен. Чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении амлодипина, необходим регулярный мониторинг уровня такролимуса в крови и, при необходимости, коррекция дозы.

mTOR ингибиторы (mammalian target of rapamycin – мишени рапамицина у млекопитающих).

Такие mTOR ингибиторы как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении амлодипина с mTOR ингибиторами он может усиливать влияние последних.

Циклоспорин.

Исследований взаимодействий циклоспорина и амлодипина при применении здоровыми добровольцами или в других группах не проводили, за исключением применения пациентам с трансплантированной почкой, в которых наблюдалось изменчивое повышение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем на 0–40 %). Для пациентов с трансплантированной почкой, которые применяют амлодипин, следует рассмотреть возможность мониторинга концентраций циклоспорина и, при необходимости, снизить дозу циклоспорина.

Симвастатин.

Одновременное применение многократных доз амлодипина 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводило к увеличению экспозиции симвастатина на 77 % по сравнению с применением только симвастатина. Для пациентов, которые применяют амлодипин, дозу симвастатина следует ограничить до 20 мг в сутки.

Силденафил.

Однократный прием 100 мг силденафила пациентами с эссенциальной гипертензией не влиял на фармакокинетику амлодипина. При одновременном применении амлодипина и силденафила в качестве комбинированной терапии каждый из препаратов проявлял гипотензивный эффект независимо друг от друга.

Этанол.

Однократный и многократный прием 10 мг амлодипина не имел существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Другие лекарственные средства.

Клинические исследования взаимодействия препарата показали, что амлодипин не влияет на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

Совместное применение амлодипина с циметидином не имело влияния на фармакокинетику амлодипина.

Совместное применение препаратов алюминия/магния (антацидов) с разовой дозой амлодипина не имело существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Лабораторные тесты.

Влияние на показатели лабораторных тестов неизвестно.

Особенности применения.

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не оценивали.

Пациенты с сердечной недостаточностью.

Данной категории пациентов препарат следует применять с осторожностью. В ходе длительного плацебо-контролируемого исследования у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (класс III и IV по классификации NYHA) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше по сравнению с применением плацебо. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых событий и летальных случаев в будущем.

Пациенты с нарушением функции печени.

Период полувыведения амлодипина и параметры AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по поводу доз препарата нет. Поэтому данной категории пациентов следует начинать применение препарата из самой низкой дозы. Следует быть осторожным как в начале применения препарата, так и во время увеличения дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может быть необходим медленный подбор дозы и тщательный присмотр за состоянием пациента.

Пациенты пожилого возраста.

Увеличивать дозу препарата данной категории пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью.

Данной категории пациентов следует применять обычные дозы препарата. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится путем диализа.

Амлодипин не влияет на результаты лабораторных исследований.

Не рекомендуется применять амлодипин вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком,

поскольку у некоторых пациентов биодоступность может быть повышена, что приведет к усилению гипотензивного эффекта препарата.

Вспомогательные вещества.

Препарат содержит лактозу. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями, такими как непереносимость галактозы, недостаточность лактазы Лаппа и мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать этот препарат.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Безопасность применения амлодипина женщинам в период беременности не установлена.

Применять амлодипин в период беременности рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред от лечения для матери и плода.

В ходе исследований на животных при применении высоких доз наблюдалась репродуктивная токсичность.

Период кормления грудью. Амлодипин проникает в грудное молоко. Соотношение дозы, полученной новорожденным от матери, в межквартильном диапазоне оценивают как 3-7 %, максимум 15 %. Действие амлодипина на младенцев неизвестно.

При принятии решения о продолжении кормления грудью или о применении амлодипина необходимо оценивать пользу кормления грудью для ребенка и пользу от применения препарата для матери.

Фертильность.

Сообщалось об обратных биохимических изменениях головки сперматозоида у некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов. Клинической информации относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами.

Скорость реакции может быть снижена при наличии таких симптомов как головокружение, головная боль, спутанность сознания или тошнота.

Следует быть осторожным, особенно в начале терапии.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Для лечения артериальной гипертензии и стенокардии обычная начальная доза препарата составляет 5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от реакции пациента на терапию дозу можно повысить до максимальной, которая составляет 10 мг 1 раз в сутки.

Пациентам со стенокардией препарат можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными лекарственными средствами при резистентности к нитратам и/или адекватных доз бета-блокаторов.

Есть опыт применения препарата в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами или ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента пациентам с артериальной гипертензией.

Нет необходимости в подборе дозы препарата при одновременном применении с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента.

Дети с 6 лет с артериальной гипертензией.

Рекомендованная начальная доза препарата для этой категории пациентов составляет 2,5 мг 1 раз в сутки. Если необходимый уровень артериального давления не будет достигнут на протяжении 4 недель, дозу можно увеличить до 5 мг в сутки. Применение препарата в дозах выше 5 мг для данной категории пациентов не исследовали.

Пациенты пожилого возраста.

Нет необходимости в подборе дозы для данной категории пациентов. Повышение дозы необходимо проводить с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции почек.

Рекомендуется применять обычные дозы препарата, поскольку изменения концентрации амлодипина в плазме крови не связаны со степенью тяжести почечной недостаточности. Амлодипин не выводится путем диализа.

Пациенты с нарушением функции печени.

Дозы препарата для применения у пациентов с нарушением функции печени от легкой к умеренной степени тяжести не установлены, поэтому подбор дозы следует проводить с осторожностью и начинать применение препарата с низкой дозы в диапазоне доз (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Фармакокинетика амлодипина не исследовали у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени. У пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени применения амлодипина следует начинать с самой низкой дозы и постепенно ее увеличивать.

Таблетки по 5 мг препарата не предназначены для деления пополам для получения дозы 2,5 мг.

Дети.

Препарат можно применять детям с 6 лет.

Влияние амлодипина на артериальное давление пациентов до 6 лет неизвестно.

Передозировка.

Опыт намеренной передозировки препарата ограничен.

Симптомы передозировки: значительная передозировка препарата приведет к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщали о развитии значительной и, возможно, продолжительной системной артериальной гипотензии, включая шок с летальным исходом.

Лечение: клинически значимая артериальная гипотензия, обусловленная передозировкой амлодипина, требует активной поддержки деятельности сердечно-сосудистой системы, включая частый мониторинг функций сердца и дыхания, поднятие нижних конечностей, мониторинг объема циркулирующей жидкости и мочевыделения.

Для восстановления тонуса сосудов и артериального давления можно применить сосудосуживающие препараты, удостоверившись в отсутствии противопоказаний к их применению. Применение кальция глюконата внутривенно может быть полезным для нивелирования эффектов блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть полезным промывание желудка. Применение активированного угля у здоровых добровольцев на протяжении 2-х часов после введения 10 мг амлодипина значительно снижало уровень его всасывания.

Поскольку амлодипин в высокой степени связывается с белками крови, эффект диализа является незначительным.

Побочные реакции.

При применении амлодипина чаще всего сообщали о таких побочных реакциях как: сонливость, головокружение, головная боль, усиленное сердцебиение, приливы, боль в брюшной полости, тошнота, отеки голеней, отеки и повышенная утомляемость.

Побочные реакции, о которых сообщали при применении амлодипина, приведены ниже за системами и классами органов и по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $\leq 1/100$), редко (от $\geq 1/10000$ до $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$) неизвестно (нельзя установить на основании имеющихся данных).

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко: лейкоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: очень редко: аллергические реакции.

Со стороны обмена веществ и питания: очень редко: гипергликемия.

Психические нарушения: нечасто: депрессия, изменения настроения (включая тревожность), бессонница; редко: спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: часто: сонливость, головокружение, головная боль (главным образом в начале лечения); нечасто: тремор, дисгевзия, синкопе, гипестезия, парестезия,

гипертонус, периферическая нейропатия.

Со стороны органов зрения: часто: нарушения зрения (включая диплопию).

Со стороны органов слуха и лабиринта: нечасто: звон в ушах.

Со стороны сердца: часто: усиленное сердцебиение; нечасто: аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий); очень редко: инфаркт миокарда

Со стороны сосудов: часто: приливы; нечасто: артериальная гипотензия; очень редко: васкулит.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто: диспноэ; нечасто: ринит, кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто: боль в животе, тошнота, диспепсия, нарушение перистальтики кишечника (включая диарею и запор); нечасто: рвота, сухость во рту; очень редко: панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко: гепатиты, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов (что очень часто ассоциировалось с холестазом).

Со стороны кожи и подкожной ткани: нечасто: аллопеция, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема, крапивница; очень редко: ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность; неизвестно: токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей: часто: отеки голеней, судороги мышц; нечасто: артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто: нарушение мочевого выделения, никтурия, повышенная частота мочевого выделения.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто: импотенция, гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто: отеки; часто: повышенная утомляемость, астения; нечасто: боль в груди, боль, недомогание.

Исследования: нечасто: увеличение или уменьшение массы тела.

Сообщали об исключительных случаях развития экстрапирамидного синдрома.

Дети.

Амлодипин хорошо переносится при применении детям. Профиль побочных реакций был подобным к тем, которые наблюдались у взрослых. В исследовании с участием 268 детей чаще всего сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, головокружение, расширение кровеносных сосудов, носовое кровотечение, боль в животе, астения.

Большинство побочных реакций были легкой или умеренной степени. Тяжелые побочные реакции (преимущественно головная боль) наблюдались в 7,2 % при применении 2,5 мг амлодипина, в 4,5 % при применении 5 мг амлодипина, и в 4,6 % – в группе плацебо. Самой распространенной причиной исключения из исследования была неконтролируемая

гипертензия. Ни одного раза исключение из исследования не было вызвано отклонениями лабораторных показателей от нормы. Не было зафиксировано существенных изменений пульса.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщения о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства имеет важное значение. Это позволяет проводить непрерывный мониторинг соотношения между пользой и рисками, связанными с применением этого лекарственного средства. Врачам следует отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями законодательства.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения.

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

Для дозировки 5 мг:

По 10 таблеток в блистере; по 3 или по 6, или по 9 блистеров в пачке из картона;

по 10 таблеток в блистере; по 100 блистеров в коробке из картона;

Для дозировки 10 мг:

По 10 таблеток в блистере; по 3 или по 6, или по 9 блистеров в пачке из картона;

по 10 таблеток в блистере; по 90 блистеров в коробке из картона.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и адрес места осуществления его деятельности.

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.

