

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМЛОДИПІН-ФАРМАК
(AMLODIPINE-FARMAK)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка містить амлодипіну бесилату 13,90 мг або 6,95 мг (в перерахуванні на амлодипін 10 мг або 5 мг);

допоміжні речовини: таблетки Амлодипін-Фармак 10 мг – лактози моногідрат, крохмаль картопляний, кросповідон, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат; таблетки Амлодипін-Фармак 5 мг – лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, натрію кроскармелоза, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: Амлодипін-Фармак 10 мг – таблетки білого або майже білого кольору з плоскою поверхнею, з рискою та фаскою; Амлодипін-Фармак 5 мг – таблетки круглої форми з двоопуклою поверхнею білого або майже білого кольору. На поверхні таблеток допускається мармуровість.

Фармакотерапевтична група.

Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину. 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 розслаблювальною дією на гладкі м'язи судин. Точний механізм антиангінального ефекту амлодипіну визначений недостатньо, однак нижчезазначені ефекти відіграють певну роль.

Амлодипін розширює периферичні артерії 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.

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 чи змінами рівня

ліпідів у плазмі крові і його можна застосовувати пацієнтам із 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 (рKa) амлодипіну становить 8,6. 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. 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 тiazидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, інгібіторами АПФ, нітратами пролонгованої дії, сублінгвальною формою нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, антибіотиками, оральними гіпоглікемічними лікарськими засобами.

Дані, отримані у ході *in vitro* досліджень плазми 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 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 клінічний нагляд 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.

Інформації щодо впливу індукторів СYP3A4 на амлодипін немає. Одночасне застосування амлодипіну та речовин, що є індукторами СYP3A4 (наприклад рифампіцину, звіробоя), 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, коригувати дозу такролімусу.

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 взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводили, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалось 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.

Одноразове застосування 100 мг силденафілу пацієнтам з есенціальною гіпертензією не впливало на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу в якості комбінованої терапії кожен із препаратів проявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Інші лікарські засоби.

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

Етанол (алкоголь).

Одноразове та багаторазове застосування 10 мг амлодипіну не мало суттєвого впливу на фармакокінетику етанолу.

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

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

Лабораторні тести.

Вплив на показники лабораторних тестів невідомий.

Особливості застосування.

Безпеку та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювали.

Пацієнти із серцевою недостатністю.

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

Пацієнти із порушенням функції печінки.

Період напіввиведення амлодипіну та параметри AUC вищі у пацієнтів із порушенням функції печінки; рекомендацій стосовно доз препарату немає. Тому даній категорії пацієнтів слід розпочинати застосування препарату із найнижчої дози. Слід бути обережними як на початку застосування препарату, так і при збільшенні 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.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (менше 23 мг), тобто, по суті, вільний від натрію.

Препарат Амлодипін-Фармак містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими захворюваннями непереносимості галактози, дефіцитом лактази Лаппа або мальабсорбцією глюкози-галактози не слід застосовувати цей препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Безпека застосування амлодипіну жінкам у період вагітності не встановлена.

Застосовувати амлодипін у період вагітності рекомендується лише у тих випадках, коли немає безпечнішої альтернативи, а ризик, пов'язаний із самим захворюванням, перевищує можливу шкоду від лікування для матері та плода.

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

Період годування груддю.

Амлодипін був ідентифікований в організмі немовлят, які знаходилися на грудному годуванні в той час, коли їх матері застосовували даний лікарський засіб. Частка вихідної дози прийнятої матері, яку отримує немовля, оцінювалася в середньому діапазоні як 3-7 %, максимум 15 %. Вплив амлодипіну на немовлят невідомо.

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-Фармак може чинити незначний або помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Слід бути обережними, особливо на початку терапії.

Швидкість реакції може бути знижена при наявності таких симптомів як запаморочення, головний біль, сплутаність свідомості чи нудота.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі. Для лікування артеріальної гіпертензії та стенокардії звичайна початкова доза препарату Амлодипін-Фармак 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 тiazидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами або інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

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

Діти віком від 6 років з артеріальною гіпертензією. Рекомендована початкова доза препарату Амлодипін-Фармак для цієї категорії пацієнтів становить 2,5 мг 1 раз на добу (застосовувати у відповідному дозуванні). 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 печінковою недостатністю. Дози препарату для застосування пацієнтам з печінковою недостатністю від легкого до помірного ступеня тяжкості не встановлені, тому підбір дози слід проводити з обережністю та починати застосування із найнижчої дози (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 розпочинати із найнижчої дози та поступово її збільшувати.

Діти. Препарат застосовувати дітям віком від 6 років.

Вплив амлодипіну на артеріальний тиск пацієнтів до 6 років невідомий.

Передозування.

Досвід навмисного передозування препарату обмежений.

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

Лікування: клінічно значуща гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, включаючи частий моніторинг функцій серця та дихання, підняття кінцівок, моніторинг об'єму циркулюючої рідини та сечовиділення.

Для відновлення тонуусу 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 є незначним.

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 підвищена 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 (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 ($\leq 1/10000$).

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.

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.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.

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 гепатобіліарної системи.

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

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин.

Часто: набрякання 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: набряки.

Часто: підвищена втомлюваність, астенія.

Нечасто: біль у грудях, біль, нездужання.

Дослідження.

Нечасто: збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомлялося 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 повідомлялося 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.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері. По 1 або 2 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.

Дата останнього перегляду. 11.05.2018.

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
11.05.2018 № 908
Регистрационное удостоверение
№ UA/4556/01/01
UA/4556/01/02

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного средства

АМЛОДИПИН-ФАРМАК
(AMLODIPINE-FARMAK)

Состав:

действующее вещество: 1 таблетка содержит амлодипина бесилата 13,90 мг или 6,95 мг (в пересчете на амлодипин 10 мг или 5 мг);

вспомогательные вещества: таблетки Амлодипин-Фармак 10 мг – лактозы моногидрат, крахмал картофельный, кросповидон, коповидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

таблетки Амлодипин-Фармак 5 мг – лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, натрия кроскармеллоза, повидон, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: Амлодипин-Фармак 10 мг – таблетки белого или почти белого цвета с плоской поверхностью, с риской и фаской; Амлодипин-Фармак 5 мг – таблетки круглой формы с двояковыпуклой поверхностью белого или почти белого цвета. На поверхности таблеток допускается мраморность.

Фармакотерапевтическая группа.

Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды. Производные дигидропиридина. Код АТХ С08С А01.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Амлодипин – антагонист кальция (производное дигидропиридина), который блокирует поступление ионов кальция в миокард и в клетки гладких мышц.

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

Амлодипин расширяет периферические артериолы и таким образом снижает периферическое сопротивление (постнагрузку). Поскольку сердечный ритм остается стабильным, снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.

Расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол (нормальных и ишемизированных), возможно, также играет роль в механизме действия амлодипина. Такое расширение повышает насыщенность миокарда кислородом у пациентов со спазмом коронарной артерии (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия).

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

У пациентов со стенокардией при применении одной суточной дозы препарата повышается общее время физической нагрузки, время до начала стенокардии и время до 1 мм депрессии

сегмента ST. Препарат снижает частоту приступов стенокардии и уменьшает потребность в применении нитроглицерина.

Амлодипин не ассоциируется с какими-либо побочными метаболическими действиями или изменениями уровня липидов в плазме крови и может применяться пациентам с астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Фармакокинетика.

Всасывание/распределение. После перорального применения терапевтических доз амлодипин постепенно абсорбируется в плазму крови. Абсолютная биодоступность неизменной молекулы составляет приблизительно 64-80 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается в течение 6-12 часов после применения. Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг; константа диссоциации кислоты (рКа) амлодипина составляет 8,6. Связывание амлодипина с белками плазмы крови составляет приблизительно 97,5 %.

Одновременное употребление пищи не влияет на всасывание амлодипина.

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 неизменном виде.

Пациенты пожилого возраста. Время достижения равновесных концентраций амлодипина в плазме крови подобно у пациентов 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 неизменном 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 удаляется путем диализа.

Пациенты с нарушением функции печени. Информация по применению амлодипина пациентам с нарушением функции печени очень ограничена. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению длительности периода полураспада и к увеличению AUC приблизительно на 40-60 %.

Дети. Обычно клиренс при пероральном применении детям от 6 до 12 лет и от 13 до 17 лет составлял 22,5 и 27,4 л/ч соответственно для мальчиков и 16,4 и 21,3 л/ч соответственно для девочек. Наблюдается значительная вариабельность экспозиции у разных пациентов. Информация в отношении пациентов младше 6 лет ограничена.

Клинические характеристики.

Показания.

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

Противопоказания.

- Известная повышенная чувствительность к дигидропиридинам, амлодипину либо 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.

Существуют данные по безопасному применению амлодипина с тиазидными диуретиками,

альфа-блокаторами, бета-блокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами пролонгированного действия, сублингвальной формой нитроглицерина, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, антибиотиками, оральными гипогликемическими лекарственными средствами.

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

Ингибиторы СYP3A4. Одновременное применение амлодипина и ингибиторов СYP3A4 мощного или умеренного действия (ингибиторы протеаз, азольные противогрибковые средства, макролиды, такие как эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к значимому повышению экспозиции амлодипина, что также повышает риск возникновения гипотензии. Клиническое значение таких изменений может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. Может быть необходимо 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 СYP3A4. Информации о влиянии индукторов СYP3A4 на амлодипин нет. Одновременное применение амлодипина и веществ, которые являются индукторами СYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя), может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови, поэтому применять такие комбинации следует с осторожностью.

Дантролен (инфузии). У животных наблюдались желудочковые фибрилляции с летальным исходом и сердечно-сосудистый коллапс, которые ассоциировались с гиперкалиемией, после применения верапамила и дантролена внутривенно. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендовано избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, склонных к злокачественной гипертермии пациентам и при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства. Гипотензивный эффект амлодипина потенцируют 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 сопутствующем применении амлодипина пациентам, которые применяют такролимус, нужно проводить регулярный мониторинг уровней такролимуса в крови и, при необходимости, корректировать дозировку такролимуса.

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

Такие mTOR ингибиторы, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус являются субстратами СYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором СYP3A. При одновременном применении амлодипина с mTOR ингибиторами он может усиливать влияние последних.

Циклоспорин. Исследований взаимодействия циклоспорина и амлодипина при применении здоровым добровольцам или в других группах не проводилось, за исключением применения пациентам с трансплантированной почкой, у которых наблюдалось переменное повышение остаточной концентрации циклоспорина (в среднем на 0–40 %). Для пациентов с трансплантированной почкой, применяющих 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, применяющих амлодипин, дозу симвастатина следует ограничить до 20 мг в сутки.

Силденафил.

Одноразовое применение 100 мг силденафила пациентам с эссенциальной гипертензией не влияло на фармакокинетику амлодипина. При однократном применении амлодипина и силденафила в качестве комбинированной терапии каждый из препаратов проявил гипотензивный эффект независимо от другого.

Другие лекарственные средства.

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

Этанол (алкоголь)

Однократное и многократное применение 10 мг амлодипина не имело существенного влияния на фармакокинетику этанола.

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.

Влияния на показатели лабораторных тестов неизвестны.

Особенности применения.

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не оценивали.

Пациенты с сердечной недостаточностью.

Данной категории пациентов амлодипин 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 исходов в будущем.

Пациенты с нарушением функции печени.

Период полувыведения амлодипина и параметры AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендаций относительно доз препарата нет. Поэтому данной категории пациентов следует начинать применение препарата с самой низкой дозы. Следует быть осторожными как в начале применения препарата, так и при увеличении дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может потребоваться медленный подбор дозы и тщательное наблюдение 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 нарушений функции почек. Амлодипин не удаляется 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 увеличена, что приведет к усилению гипотензивного эффекта препарата.

Фертильность.

Сообщалось про обратные биохимические изменения головки сперматозоида у некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов. Клинической информации относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно.

Это лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (менее 23 мг), то есть, по сути, свободно от натрия.

Препарат Амлодипин-Фармак содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или мальабсорбцией глюкозы-галактозы не следует применять 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 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 был идентифицирован в организме младенцев, находившихся на грудном вскармливании в то время, когда их матери применяли данное лекарственное средство. Доля исходной дозы принятой матерью, которую получает младенец, оценивалась в среднем диапазоне как 3-7 %, максимум 15 %. Влияние 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.

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

Амлодипин-Фармак может незначительно или умеренно влиять на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. Следует быть осторожными, особенно в начале терапии.

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

Способ применения и дозы.

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

Пациентам со стенокардией препарат можно применять как монотерапию или в комбинации с другими антиангинальными лекарственными средствами при резистентности к нитратам и/или адекватным дозам бета-блокаторов.

Существует 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 старше 6 лет с артериальной гипертензией. Рекомендованная начальная доза препарата Амлодипин-Фармак для этой категории пациентов составляет 2,5 мг 1 раз в сутки (применять в соответствующей дозировке). Если необходимый уровень артериального давления не будет достигнут в течение 4 недель, дозу можно увеличить до 5 мг в сутки. Применение препарата в дозах выше 5 мг для данной категории пациентов не исследовались.

Пациенты пожилого возраста. Нет необходимости в подборе дозы для данной категории пациентов. Увеличение 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 печеночной недостаточностью. Дозы препарата для применения пациентам с печеночной недостаточностью от легкой до умеренной степени тяжести не установлены, поэтому подбор дозы следует проводить с осторожностью и начинать применение с наименьшей дозы (см. раздел «Особенности применения» и «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

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

Дети. Препарат применять детям с 6 лет. Влияние амлодипина на артериальное давление пациентов до 6 лет неизвестно.

Передозировка.

Опыт преднамеренной передозировки препарата ограничен.

Симптомы передозировки: имеющаяся информация позволяет считать, что значительная передозировка препарата Амлодипин-Фармак приведет к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о развитии значительной и, возможно, длительной системной гипотензии, включая шок с летальным исходом.

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

Для восстановления тонуса сосудов и артериального давления можно применять сосудосуживающие препараты, убедившись 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 здоровым добровольцам в течение 2 часов после введения 10 мг амлодипина значительно уменьшило уровень его всасывания.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками, эффект диализа незначителен.

Побочные реакции.

При применении амлодипина чаще всего сообщалось 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 сообщалось при применении амлодипина, приведены ниже по системам и классам 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 ($\leq 1/10000$).

Со стороны крови и лимфатической системы.

Очень редко: лейкоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы.

Очень редко: аллергические реакции.

Со стороны метаболизма и алиментарные расстройства.

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.

Очень редко: 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.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения.

Часто: диспноэ.

Нечасто: кашель, ринит.

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 гепатобилиарной системы.

Очень редко: гепатиты, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов (чаще всего ассоциировалось с холестаазом).

Со стороны кожи и подкожной ткани.

Нечасто: алоpecia, пурпура, изменение окраски кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема, крапивница.

Очень редко: ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей.

Часто: набухание голеней, судороги мышц.

Нечасто: артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей.

Нечасто: нарушение мочеиспускания, никтурия, повышенная частота мочеиспускания.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез.

Нечасто: импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения и состояния в месте введения.

Очень часто: отеки.

Часто: повышенная утомляемость, астения.

Нечасто: боль в груди, боль, недомогание.

Исследование.

Нечасто: увеличение или уменьшение массы тела.

Сообщалось об исключительных случаях развития экстрапирамидного синдрома.

Дети.

Амлодипин хорошо переносится при применении детям. Профиль побочных реакций был подобным 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 разу исключения из исследования не было вызвано отклонениями лабораторных показателей от нормы. Не было зафиксировано существенных изменений пульса.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщение 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 препарата. Врачам следует отчитываться о любых подозреваемых побочных реакциях в соответствии с требованиями законодательства.

Срок годности. 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере. По 1 или 2 блистера в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ПАО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.
Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 74.

Дата последнего пересмотра. 11.05.2018.