

From:

To:

Date: 3/31/2022 10:13:34 AM

Subject:

Attachments: .thmx

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АМЛОДИПІН-АСТРАФАРМ
(AMLODIPINE-ASTRAPHARM)

Склад:

діюча речовина: amlodipine;

1 таблетка містить амлодипіну бесилату у перерахуванні на 100 % речовину 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, крохмаль кукурудзяний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки білого кольору, плоскоциліндричної форми, краї поверхонь скошені, з одного боку – риска.

Фармакотерапевтична група.

Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину. Амлодипін. Код АТХ C08C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

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

– 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;

– 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 може застосовуватися пацієнтам із 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 %.

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 незмінному вигляді.

Пацієнти літнього віку. Час досягнення рівноважних концентрацій амлодипіну у плазмі крові 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 з порушенням функцій нирок. Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незмінену форму 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 проводилися 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 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/год відповідно для хлопчиків, і 16,4 та 21,3 л/год 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.

- Підвищена чутливість до дигідропіридинів, амлодипіну чи до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.
- 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 із тiazидними діуретиками, α -блокаторами, β -блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), нітратами пролонгованої дії, сублінгвальною формою нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, антибіотиками, пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами.

Дані, отримані у ході досліджень із плазмою крові людини *in vitro*, свідчать про відсутність впливу амлодипіну на зв'язування з білками крові досліджуваних лікарських засобів (дигоксин, фенітоїн, варфарин або індометацин).

Інгібітори CYP3A4.

Одночасне застосування амлодипіну та інгібіторів CYP3A4 потужної чи помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що підвищує ризик виникнення артеріальної 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 підвищуватись, що, в свою чергу, призводить до посилення гіпотензивної дії.

Індуктори CYP3A4.

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

Дантролен (інфузії).

Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злякисної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злякисної 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 моніторинг рівнів такролімусу в крові та, за необхідності, корекція доз.

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

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

Циклоспорин.

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводилося, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалось змінне підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0–40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, рекомендується моніторинг концентрацій циклоспорину та, за необхідності, зниження дози 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.

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

Силденафіл.

Одноразовий прийом 100 мг силденафілу у пацієнтів з есенціальною гіпертензією не впливав на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу як комбінованої терапії кожен із препаратів проявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Інші лікарські засоби.

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

Етанол (алкоголь).

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

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

Сумісне застосування препаратів алюмінію/магнію (антацидів) із разовою дозою амлодипіну не мало

суттєвого впливу на фармакокінетику амлодипіну.

Лабораторні тести.

Вплив на показники лабораторних тестів невідомий.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювалися.

Пацієнти із серцевою недостатністю. Цій категорії пацієнтів препарат Амлодипін-Астрафарм слід застосовувати з обережністю. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони підвищують ризик серцево-судинних ускладнень та летальних випадків у майбутньому.

Цій категорії пацієнтів амлодипін слід застосовувати з обережністю. Клінічні дослідження показали, що у пацієнтів із серцевою недостатністю тяжкого ступеня (клас III та IV за класифікацією NYHA) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно із застосуванням плацебо.

Пацієнти з порушенням функцій 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 ретельне спостереження за станом пацієнта.

Пацієнти літнього віку. Збільшувати дозу препарату даній категорії пацієнтів слід з обережністю.

Пацієнти з порушенням функцій нирок. 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.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Безпека застосування амлодипіну у період вагітності не встановлена.

Застосовувати амлодипін у період вагітності рекомендується лише у випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Період годування груддю.

Амлодипін виділяється 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 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, сплутаність свідомості чи нудота. Слід бути обережними, особливо на початку терапії.

Спосіб застосування та дози.

Дорослі.

Зазвичай для лікування артеріальної гіпертензії та стенокардії рекомендована початкова доза лікарського засобу становить 5 мг амлодипіну 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 чи у комбінації з іншими антиангінальними лікарськими засобами при резистентності до нітратів та/або адекватних доз β -блокаторів.

Є досвід застосування препарату у комбінації з тіазидними діуретиками, α -блокаторами, β -блокаторами або інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Немає необхідності у підборі дози препарату при одночасному застосуванні з тіазидними діуретиками, β -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 на 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 досліджувались.

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з порушенням функцій 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 функцій печінки.

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. розділи «Особливості застосування» і «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика»).

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям віком від 6 років.

Вплив амлодипіну на артеріальний тиск пацієнтів віком до 6 років невідомий.

Передозування.

Досвід навмисного передозування амлодипіну обмежений.

Симптоми: значне передозування препарату призведе до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та тривалої системної артеріальної 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 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 годин після введення 10 мг амлодипіну значно зменшило рівень його всмоктування.

Оскільки амлодипін значною мірою зв'язується з білками плазми крові, ефект діалізу є незначним.

Побічні реакції.

При застосуванні амлодипіну найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як: сонливість, запаморочення, головний біль, посилене серцебиття, припливи крові, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, набряки та втомлюваність.

З боку системи крові: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції.

Метаболічні порушення: гіперглікемія.

З боку психіки: депресія, зміни настрою (включаючи тривожність), безсоння, сплутаність свідомості.

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

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

З боку органів слуху: дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: посилене серцебиття, аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь), інфаркт міокарда, припливи, артеріальна гіпотензія, васкуліт.

З боку дихальної системи: диспное, кашель, риніт.

З боку травного тракту: біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи діарею та запор), блювання, сухість у роті, панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

З боку гепатобіліарної системи: гепатити, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося із холестазом).

З боку шкіри та підшкірної тканини: алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, екзантема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса–Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість, токсичний епідермальний некроліз.

З боку кістково-м'язової системи: набрякання гомілок, судоми м'язів, артралгія, міалгія, біль у спині.

З боку сечовидільної системи: порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи: імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення: набряки, втомлюваність, астенія, біль у грудях, біль, нездужання.

Лабораторні показники: 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 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.

Повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу вкрай важливо. Це дає змогу проводити 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 у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 2, 3, 6, 9 або по 10 блістерів у коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ТОВ «АСТРАФАРМ».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 08132, Київська обл., Києво-Святошинський р-н, м. Вишневе, вул. Київська, 6.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

**АМЛОДИПИН-АСТРАФАРМ
(AMLODIPINE-ASTRAPHARM)****Состав:**

действующее вещество: amlodipine;

1 таблетка содержит амлодипина бесилата в пересчете на 100 % вещество 5 мг или 10 мг;

вспомогательные вещества: кальция гидрофосфат, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, крахмал кукурузный.

Лекарственная форма. Таблетки.

Основные физико-химические свойства: таблетки белого цвета, плоскоцилиндрической формы, края поверхностей скошены, с одной стороны – риска.

Фармакотерапевтическая группа.

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

Фармакологические свойства.**Фармакодинамика.**

Амлодипин – антагонист кальция (производное дигидропиридина), блокирующий 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 установлен недостаточно, однако следующие эффекты играют определенную роль:

– 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;

– расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол (нормальных и ишемизированных), возможно, также играет роль в механизме действия амлодипина. Такое расширение повышает насыщение 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. Из-за медленного начала 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 плазме крови. Одновременное употребление еды не влияет на всасывание амлодипина. 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 (рKa) амлодипина составляет 8,6. Исследования *in vitro* продемонстрировали, что связывание амлодипина с белками плазмы крови составляет приблизительно 97,5 %.

Одновременное употребление еды 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 подобен у пациентов пожилого возраста и у взрослых пациентов. Клиренс амлодипина обычно является несколько сниженным, 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 выделяется путем диализа.

Пациенты с нарушением функции печени.

Информация относительно применения 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 приблизительно на 40–60 %.

Дети. Исследования фармакокинетики проводились при участии 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 детям с 6 до 12 лет и с 13 до 17 лет составлял 22,5 та 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 относительно пациентов до 6 лет ограничена.

Клинические характеристики.

Показания.

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

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к дигидропиридинам, амлодипину или к какому-нибудь 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 о безопасном применении амлодипина с тиазидными диуретиками, α -блокаторами, β -блокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), нитратами

продолжительного действия, сублингвальной формой нитроглицерина, нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, антибиотиками, пероральными гипогликемическими лекарственными средствами.

Данные, полученные в ходе исследований с плазмой крови человека *in vitro*, свидетельствуют об отсутствии влияния амлодипина на связывание с белками крови исследуемых 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 повышает риск возникновения артериальной 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, так как у некоторых пациентов биодоступность амлодипина может повышаться, что, в свою очередь, приводит к усилению гипотензивного действия.

Индукторы CYP3A4.

Информации относительно влияния индукторов CYP3A4 на амлодипин нет. Одновременное применение амлодипина и веществ, являющихся индукторами CYP3A4 (например рифампицина, зверобоя), может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови, поэтому применять такие комбинации следует с осторожностью.

Дантролен (инфузии).

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 сопутствующем применении амлодипина нужен мониторинг уровней такролимуса в крови и, при необходимости, коррекция доз.

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

Такие ингибиторы mTOR, как сиролимус, темсиролимус и эверолимус, являются субстратами CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При одновременном применении амлодипина с ингибиторами mTOR 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, рекомендуется мониторинг концентраций циклоспорина и, при необходимости, снижение дозы 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.

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

Силденафил.

Однократный прием 100 мг силденафила у пациентов 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 от другого.

Другие лекарственные средства.

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

Этанол (алкоголь).

Однократный и многократный прием 10 мг амлодипина существенно не влиял на фармакокинетику этанола.

Совместное применение амлодипина с циметидином не влияло на фармакокинетику амлодипина.

Совместное применение препаратов алюминия/магния (антацидов) с кратной дозой амлодипина существенно не влияло на фармакокинетику амлодипина.

Лабораторные тесты.

Влияние на показатели лабораторных тестов неизвестно.

Особенности применения.

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризисе не оценивались.

Пациенты с сердечной недостаточностью. Данной категории пациентов препарат Амлодипин-Астрафарм следует применять с осторожностью. Пациентам с застойной сердечной недостаточностью блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью, так как они повышают риск сердечно-сосудистых осложнений и летальных последствий в будущем.

Данной категории пациентов амлодипин следует применять с осторожностью. Клинические исследования показали, что 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.

Пациенты с нарушением функций 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 наиболее низкой дозы. Следует быть осторожными как в начале применения препарата, так и во время увеличения дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может быть необходимым свободный подбор дозы и тщательное наблюдение за состоянием пациента.

Пациенты пожилого возраста. Увеличивать дозу препарата данной категории пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с нарушением функций почек. Данной категории пациентов следует применять обычные дозы препарата. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушений функций почек. Амлодипин не удаляется путем диализа.

Амлодипин не влияет на результаты лабораторных исследований.

Не рекомендуется применять амлодипин вместе с грейпфрутом или с грейпфрутовым соком, так как у некоторых пациентов биодоступность может быть увеличена, что приводит к усилению гипотензивного эффекта препарата.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Безопасность применения амлодипина в период беременности не установлена.

Применять амлодипин в период беременности рекомендуется только в случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

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

Период кормления грудью.

Амлодипин выделяется 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 обратимых биохимических изменений 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 осторожными, особенно в начале терапии.

Способ применения и дозы.

Взрослые.

Обычно для лечения артериальной гипертензии и стенокардии рекомендованная начальная доза лекарственного средства составляет 5 мг амлодипина 1 раз в сутки. В зависимости от реакции пациента на терапию дозу можно увеличить до максимальной дозы, составляющей 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 адекватным дозам β -блокаторов.

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

Нет необходимости в подборе дозы препарата при одновременном применении с тиазидными диуретиками, β -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 в течение 4 недель, дозу можно увеличить до 5 мг в сутки. Применение препарата в дозах выше 5 мг для данной категории пациентов не исследовалось.

Пациенты пожилого возраста.

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

Пациенты с нарушением функций почек.

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

Применение пациентам с нарушением функций печени.

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 наиболее низкой дозы (см. разделы «Особенности применения» и «Фармакологические свойства. Фармакокинетика»).

Дети.

Препарат можно применять детям с 6 лет.

Влияние амлодипина на артериальное давление пациентов до 6 лет неизвестно.

Передозировка.

Опыт намеренной передозировки амлодипина ограничен.

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

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

мочевыделения.

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

Так как амлодипин в высшей степени связывается с белками плазмы крови, эффект диализа незначительный.

Побочные реакции.

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

Со стороны системы крови: лейкоцитопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции.

Метаболические нарушения: гипергликемия.

Со стороны психики: депрессия, изменение настроения (включая тревожность), бессонница, спутанность сознания.

Со стороны нервной системы: сонливость, головокружение, головная боль (главным образом в начале лечения), тремор, дисгевзия, синкопе, гипестезия, парестезия, гипертонус, периферическая нейропатия, экстрапирамидные расстройства.

Со стороны органов зрения: нарушение зрения (включая диплопию).

Со стороны органов слуха: звон в ушах.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: усиленное сердцебиение, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и трепетание предсердий), инфаркт миокарда, приливы, артериальная гипотензия, васкулит.

Со стороны дыхательной системы: диспноэ, кашель, ринит.

Со стороны пищеварительного тракта: боль в животе, тошнота, диспепсия, нарушение перистальтики кишечника (включая диарею и запор), рвота, сухость во рту, панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Со стороны гепатобилиарной системы: гепатиты, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов (что наиболее часто ассоциировалось с холестазом).

Со стороны кожи и подкожной ткани: алопеция, пурпура, изменение цвета кожи, повышенное потоотделение, зуд, сыпь, экзантема, крапивница, ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса–Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность, токсический эпидермальный некролиз.

Со стороны костно-мышечной системы: отек голеней, судороги мышц, артралгия, миалгия, боль в спине.

Со стороны мочевыделительной системы: нарушение мочеиспускания, никтурия, повышенная частота мочеиспускания.

Со стороны репродуктивной системы: импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения: отеки, утомляемость, астения, боль в груди, боль, недомогание.

Лабораторные показатели: 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 детей чаще сообщалось о таких побочных реакциях: головная боль, головокружение, расширение кровеносных сосудов, носовое кровотечение, боль в животе, астения.

Большинство побочных реакций было 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. Наиболее распространенной причиной исключения из исследования была неконтролируемая гипертензия. Ни разу исключение из исследования

не было вызвано отклонениями лабораторных показателей от нормы. Не было зафиксировано существенных изменений пульса.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях.

Сообщать о подозреваемых побочных реакциях после регистрации лекарственного средства крайне важно. Это дает возможность проводить 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.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере; по 2, 3, 6, 9 или по 10 блистеров в коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

ООО «АСТРАФАРМ».

Местонахождение производителя и адрес места проведения его деятельности.

Украина, 08132, Киевская обл., Киево-Святошинский р-н, г. Вишневое, ул. Киевская, 6.

Дата последнего пересмотра.