

ИНСТРУКЦИЯ

(информация для специалистов)

по медицинскому применению лекарственного средства
АМЛОДИПИН

Торговое название: Амлодипин.

Международное непатентованное название: Amlodipine.

Форма выпуска: таблетки 5 мг и 10 мг.

Описание: таблетки белого цвета, плоскоцилиндрические, с фаской.

Таблетки дозировкой 5 мг имеют риску.

Состав: одна таблетка содержит: *действующего вещества* – амлодипина (в виде амлодипина бесилата) – 5 мг или 10 мг; *вспомогательные вещества:* кальция гидрофосфат дигидрат, крахмал картофельный, крахмал 1500 (крахмал кукурузный частично прежелатинизированный), кальция стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, микрокристаллическая целлюлоза.

Фармакотерапевтическая группа: селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды.

Код АТХ: C08CA01.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амлодипин – блокатор медленных кальциевых каналов или антагонист ионов кальция, блокирует поступление ионов кальция через мембраны в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов. Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим влиянием на гладкомышечные клетки сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, но амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), на преодоле-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ЧАСТОТА СЕРДЕЧНЫХ СОКРАЩЕНИЙ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

ние которой затрачивается работа сердца. Так как частота сердечных сокращений не изменяется, уменьшение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности в кислороде.

2. Механизм действия амлодипина вероятно также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда. Эта дилатация увеличивает поступление кислорода в миокард у больных вазоспастической стенокардией (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) и предотвращает развитие коронарной вазоконстрикции, вызванной курением.

У больных артериальной гипертензией разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и стоя. Благодаря медленному началу действия амлодипин не вызывает острую артериальную гипотензию.

У больных стенокардией разовая суточная доза амлодипина увеличивает время выполнения физической нагрузки, задерживает развитие приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм) во время ее выполнения, снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток нитроглицерина.

Фармакокинетика

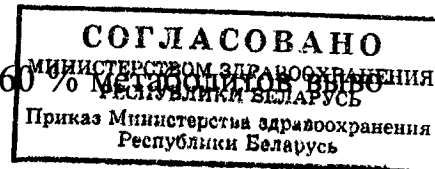
Всасывание

После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, достигая максимальной концентрации в крови через 6-12 ч после приема. Абсолютная биодоступность по расчетам составляет 64-80 %. Объем распределения равен примерно 21 л/кг. Прием пищи не влияет на всасывание амлодипина. Исследования in vitro показали, что примерно 97,5 % циркулирующего амлодипина связано с белками плазмы.

Биотрансформация/выведение

Период полувыведения из плазмы составляет около 35-50 ч, что соответствует назначению препарата один раз в сутки. Стабильная равновесная концентрация в плазме достигается через 7-8 дней постоянного приема препарата. Амлодипин биотрансформируется в печени с образованием неактив-

ных метаболитов; 10 % неизмененного препарата и 60 % метаболитов вы-
дятся с мочой.



Применение у лиц пожилого возраста

У пожилых и более молодых людей время, необходимое для достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме крови, практически одинаковое. У людей пожилого возраста отмечена тенденция к снижению клиренса амлодипина, что приводит к увеличению AUC (площади зоны под кривой концентрация-время) и периода полувыведения. Как и предполагалось, у пациентов, различных возрастных групп, страдающих застойной сердечной недостаточностью, наблюдалось увеличение AUC и периода полувыведения препарата.

Показания к применению

- артериальная гипертензия;
- стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

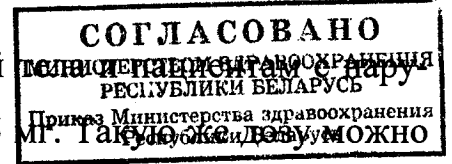
Противопоказания

- известная повышенная чувствительность к амлодипину, дигидропиридинам и/или к прочим компонентам препарата;
- нестабильная стенокардия;
- клинически значимый аортальный стеноз;
- артериальная гипотензия (артериальное давление менее 90 мм рт. ст.);
- острый инфаркт миокарда;
- шок (включая кардиогенный шок);
- детский возраст до 18 лет (нет опыта клинического применения);
- беременность и период лактации.

Способ применения и дозы

Обычная начальная доза при артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг/сут предпочтительно в одно и то же время дня. В зависимости от клинического ответа возможно повышение дозы до 10 мг/сут. При одновременном применении тиазидных диуретиков, β -блокаторов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) коррекции дозы не требу-

ется. Пожилым лицам, лицам с небольшой массой тела и лицам с нарушением функции печени можно назначать дозу 2,5 мг. Также же дозу можно назначать при комбинации амлодипина с другими антигипертензивными средствами.



Дозу препарата следует избирать с учетом индивидуальных потребностей пациента.

Обычно подбор дозы (титрация) проводится от 7 до 14 дней, что дает возможность врачу оценить ответ пациента на каждую дозу. При клинической необходимости титрацию можно ускорить, если имеется возможность часто оценивать состояние больного.

При стабильной и вазоспастической стенокардии рекомендуемая доза составляет 5-10 мг, низкая доза рекомендуется пожилым и больным с нарушениями функции печени. Для получения адекватного эффекта большинству больных необходима доза в 10 мг.

Рекомендуемый дозовый интервал для больных с заболеваниями коронарных артерий составляет 5-10 мг в день. В клинических исследованиях большинству больных требовалась доза 10 мг в день.

Применение у детей. Безопасность и эффективность амлодипина при применении у детей не установлена.

Применение у пациентов с нарушенной функцией печени. См. раздел «Меры предосторожности».

Побочное действие

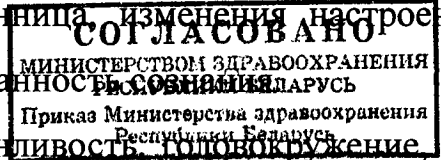
Побочные реакции приведены по частоте возникновения: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ - $\leq 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ - $\leq 1/1000$), очень редко ($\leq 1/10000$).

Со стороны крови и лимфатической системы. Очень редко: лейкопения, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы. Очень редко: аллергические реакции.

Нарушения метаболизма и алиментарные расстройства. Очень редко: гипергликемия.

Психические нарушения. Нечасто: бессонница, изменения настроения (включая тревожность), депрессия. Редко: спутанность сознания.



Со стороны нервной системы. Часто: сонливость, головокружение, головная боль (главным образом в начале лечения). Нечасто: тремор, дисгевзия, гипестезия, парестезия. Очень редко: гипертонус, периферическая нейропатия.

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

Со стороны органов слуха и равновесия. Нечасто: звон в ушах.

Со стороны сердца. Часто: усиленное сердцебиение. Очень редко: инфаркт миокарда, аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий).

Со стороны сосудов. Часто: приливы. Нечасто: артериальная гипотензия. Очень редко: васкулит.

Респираторные, торакальные и медиастинальные нарушения. Нечасто: диспноэ, ринит. Очень редко: кашель.

Со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Часто: боль в животе, тошнота. Нечасто: рвота, диспепсия, нарушения перистальтики кишечника (включая запор и диарею), сухость во рту. Очень редко: панкреатит, гастрит, гиперплазия десен.

Со стороны гепатобилиарной системы. Очень редко: гепатиты, желтуха, повышение уровня печеночных ферментов (ассоциировалось с холестазом).

Со стороны кожи и подкожной ткани. Нечасто: алоpecia, пурпура, изменение окраски кожи, потливость, зуд, сыпь, экзантема. Очень редко: ангионевротический отек, мультиформная эритема, крапивница, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация.

Со стороны костно-мышечной и соединительной тканей. Часто: отек голеней. Нечасто: артралгия, миалгия, судороги, боль в спине.

Со стороны почек и мочевыводящих путей. Нечасто: нарушение мочеиспускания, никтурия, повышенная частота мочеиспускания.

НЕЧАСТО НАРУШЕНИЕ МОЧЕИСПУСКАНИЯ
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез. Нечасто: импотенция, гинекомастия.

Общие нарушения и состояния в месте введения. Часто: отек, усталость. Нечасто: боль за грудиной, астения, боль, недомогание, увеличение или уменьшение массы тела.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин безопасен в сочетании с тиазидными диуретиками, α -адреноблокаторами, β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, нитратами длительного действия, нитроглицерином, применяемым сублингвально, нестероидными противовоспалительными средствами, антибиотиками и пероральными гипогликемическими препаратами.

Результаты исследований *in vitro* с использованием плазмы человека свидетельствуют о том, что амлодипин не влияет на связывание с белками препаратов, подвергнутых тестированию (дигоксина, фенитоина, варфарина и индометацина).

Симвастатин. Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг с симвастатином в дозе 80 мг приводило к увеличению воздействия симвастатина на 77 % по сравнению с монотерапией симвастатином. Рекомендуется ограничить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг в сут.

Грейпфрутовый сок. Одновременный однократный прием 240 мл грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь у 20 здоровых добровольцев не оказывала существенного влияния на фармакокинетику амлодипина. В данном исследовании не представлялось возможным изучить влияние генетического полиморфизма CYP3A4 (основного фермента, отвечающего за метаболизм амлодипина). Прием амлодипина с грейпфрутом или грейпфрутовым соком не рекомендуется, поскольку может увеличиться биодоступность и соответственно гипотензивное действие амлодипина.

Ингибиторы СYP3A4. Одновременный прием дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов пожилого возраста (69-87 лет) приводил к увеличению системного воздействия амлодипина на 57 %. Одновременный прием с эритромицином у здоровых добровольцев (в возрасте от 18 до 43 лет) не приводил к значимому изменению системного воздействия амлодипина (22 % повышение AUC). Несмотря на то, что клиническая значимость этих данных неясна, у лиц пожилого возраста могут быть четко выражены фармакокинетические изменения.

Сильные ингибиторы СYP3A4 (кетоназол, итраконазол, ритонавир) могут повышать концентрации амлодипина в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин в комбинации с ингибиторами СYP3A4.

Стимуляторы СYP3A4. Данных по влиянию стимуляторов СYP3A4 на амлодипин нет.

Одновременный прием стимуляторов СYP3A4 (например, рифампицина, зверобоя продырявленного) может приводить к снижению концентрации амлодипина в плазме крови.

Следует с осторожностью применять амлодипин в комбинации со стимуляторами СYP3A4.

В приведенных ниже исследованиях значимых изменений фармакокинетики как амлодипина, так и других лекарственных средств при одновременном приеме отмечено не было.

Специальные исследования: влияние других лекарственных средств на амлодипин

Циметидин. Одновременный прием амлодипина и циметидина не сопровождался изменением фармакокинетики амлодипина.

Алюминий/магний (антацид). Однократный прием алюминий/магнийсодержащих антацидов с амлодипином не оказывал существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Силденафил. Однократный прием силденафила в дозе 100 мг у больных эссенциальной гипертонией не оказывал влияния на параметры фармакоки-

нетики амлодипина. При комбинированном применении амлодипина и сildenденафила оба препарата оказывали независимое гипотензивное действие.



Дантролен (инфузии). При применении верапамила и дантролена внутривенно у животных развивалась фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистая недостаточность с летальным исходом, сопровождавшиеся гиперкалиемией. В связи с риском возникновения гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного назначения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, пациентам с риском развития злокачественной гипертермии или для лечения злокачественной гипертермии.

Специальные исследования: влияние амлодипина на другие лекарственные средства

Аторвастатин. Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и аторвастатина в дозе 80 мг не сопровождалось значительными изменениями равновесных показателей фармакокинетики аторвастатина.

Дигоксин. При одновременном применении амлодипина с дигоксином у здоровых добровольцев сывороточные уровни и почечный клиренс дигоксина не изменялись.

Этанол (алкоголь). При однократном и повторном применении в дозе 10 мг амлодипин не оказывал существенного влияния на фармакокинетику этанола.

Варфарин. Амлодипин не влиял на изменения протромбинового времени, вызванные варфарином.

Циклоспорин. Фармакокинетические исследования показали, что амлодипин не вызывает значительных изменений фармакокинетики циклоспорина.

Меры предосторожности

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не оценивались.

Пациенты с сердечной недостаточностью. Данной категории пациентов амлодипин следует применять с осторожностью. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с сердечной недостаточностью

стью тяжелой степени (класс III и IV по классификации NYHA) при применении амлодипина частота случаев развития отека легких была выше по сравнению с применением плацебо, но этот эффект не был связан с возникновением обострения сердечной недостаточности.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с нарушением функции печени. Период полувыведения амлодипина увеличивается у пациентов с нарушением функции печени, однако рекомендации по дозировке препарата еще не разработаны. Поэтому данной категории пациентов препарат следует применять с осторожностью.

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.

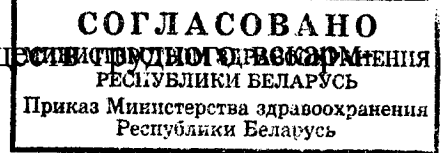
Не рекомендуется применять амлодипин вместе с грейпфрутом или грейпфрутовым соком, так как у некоторых пациентов биодоступность может быть увеличена, что приведет к усилению гипотензивного эффекта препарата.

Беременность и кормление грудью

Безопасность применения амлодипина во время беременности и кормления грудью не установлена. Признаки токсичности при изучении влияния препарата на репродуктивную функцию у животных не были выявлены за исключением задержки родов и увеличения продолжительности схваток у крыс при приеме амлодипина в дозах, превышающих максимально рекомендуемые для человека в 50 раз. Таким образом, применять амлодипин во время беременности рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода.

Необходимо принять решение о прекращении приема кормящими матерями препарата или о прекращении грудного вскармливания, исходя из

важности приема препарата для матери или преимущественно для ребенка.
ливания.



Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

Амлодипин оказывает влияние на способность управлять автомобилем и пользоваться техникой в тех случаях, когда у пациента развивается головокружение, головная боль, слабость или тошнота. Эти эффекты могут повлиять на скорость реагирования пациента. В подобных ситуациях необходима осторожность, особенно в начале лечения.

Передозировка

Симптомы передозировки. Имеющиеся данные дают основание предполагать, что значительная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации и возможно к рефлекторной тахикардии. Описаны случаи выраженной и стойкой артериальной гипотонии, в том числе с развитием шока и летального исхода.

Лечение. Применение активированного угля у здоровых добровольцев сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина 10 мг приводило к значительной задержке всасывания препарата. В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка.

Клинически значимая артериальная гипотензия, вызванная передозировкой амлодипина, требует проведения активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая мониторинг показателей работы сердца и легких, возвышенное положение конечностей и контроль за объемом циркулирующей крови и диурезом. Для восстановления тонуса сосудов и артериального давления может оказаться полезным применение сосудосуживающего препарата, если нет противопоказаний к его назначению. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов может быть полезным внутривенное введение глюконата кальция. Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками, эффективность гемодиализа маловероятна.



Упаковка

10 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пластика, полимеризированного хлоридной и гибкой упаковки на основе алюминиевой фольги.

3 или 6 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона (упаковка № 10х3, № 10х6).

Условия хранения

В защищенном от света и влаги месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Лекарственное средство не использовать после окончания срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Информация о производителе

Открытое акционерное общество «Борисовский завод медицинских препаратов», Республика Беларусь, Минская обл., г. Борисов, ул. Чапаева, 64, тел/факс: +375(177)735612, 731156.