

Состав

действующее вещество: амлодипина бесилат;

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

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

Лекарственная форма

Таблетки.

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

Фармакотерапевтическая группа

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

Фармакодинамика

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

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

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

стенокардия).

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

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

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

Фармакокинетика

Всасывание/распределение. После перорального применения терапевтических доз амлодипин постепенно абсорбируется в плазме крови. Одновременный прием пищи не влияет на всасываемость амлодипина. Абсолютная биодоступность неизменной молекулы составляет около 64–80 %.

Максимальная концентрация в плазме крови достигается на протяжении 6–12 часов после применения. Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг; константа диссоциации кислоты (рКа) амлодипина составляет 8,6.

Исследования *in vitro* продемонстрировали, что связывание амлодипина с белками плазмы крови составляет приблизительно 97,5 %.

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

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

Пациенты с нарушением функций почек. Амлодипин экстенсивно биотрансформируется до неактивных метаболитов. 10 % амлодипина выделяется

в неизмененном виде с мочой. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функций почек. Пациентам с нарушением функций почек можно применять обычные дозы амлодипина. Амлодипин не выводится путем диализа.

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

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

Показания

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

Противопоказания

- Известна повышенная чувствительность к дигидропиридинам, амлодипину или к любому другому компоненту препарата.
- Артериальная гипотензия тяжелой степени.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выводящего тракта левого желудочка (например стеноз аорты тяжелой степени).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

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

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

Ингибиторы CYP3A4

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

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

Индукторы CYP3A4

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

Дантролен (инфузии)

У животных наблюдались желудочковые фибрилляции с летальным исходом и сердечно-сосудистый коллапс, которые ассоциировались с гиперкалиемией, после применения верапамила и дантролена внутривенно. Из-за риска развития гиперкалиемии рекомендовано избегать применения блокаторов кальциевых каналов, таких как амлодипин, склонным к злокачественной гипертермии

пациентам и при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства

Гипотензивный эффект амлодипина потенцирует гипотензивный эффект других антигипертензивных средств.

Такролимус

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

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

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

Циклоспорин

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

Симвастатин

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

Силденафил

Однократный прием 100 мг силденафила пациентами с эссенциальной гипертензией не влиял на фармакокинетику амлодипина. При одновременном

применении амлодипина и силденафила в качестве комбинированной терапии каждый из препаратов проявлял гипотензивный эффект независимо друг от друга.

Этанол

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

Другие лекарственные средства

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

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

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

Лабораторные тесты

Влияние на показатели лабораторных тестов неизвестно.

Особенности применения

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не оценивали.

Пациенты с сердечной недостаточностью

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

Пациенты с нарушением функции печени

Период полувыведения амлодипина и параметры AUC выше у пациентов с нарушением функции печени; рекомендации по поводу доз препарата нет.

Поэтому данной категории пациентов следует начинать применение препарата из самой низкой дозы. Следует быть осторожным как в начале применения препарата, так и во время увеличения дозы. Пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью может быть необходим медленный подбор дозы и тщательный присмотр за состоянием пациента.

Пациенты пожилого возраста

Увеличивать дозу препарата данной категории пациентов следует с осторожностью.

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Амлодипин не влияет на результаты лабораторных исследований

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

Вспомогательные вещества

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

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

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

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

Следует быть осторожным, особенно в начале терапии.

Применение в период беременности или кормления грудью

Безопасность применения амлодипина женщинам в период беременности не установлена.

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

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

Период кормления грудью. Амлодипин проникает в грудное молоко.

Соотношение дозы, полученной новорожденным от матери, в межквартильном диапазоне оценивают как 3-7 %, максимум 15 %. Действие амлодипина на младенцев неизвестно.

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

Фертильность

Сообщалось об обратных биохимических изменениях головки сперматозоида у некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов.

Клинической информации относительно потенциального влияния амлодипина на фертильность недостаточно.

Способ применения и дозы

Взрослые

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

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

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

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

Дети с 6 лет с артериальной гипертензией.

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

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

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

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

Дети

Препарат можно применять детям с 6 лет.

Влияние амлодипина на артериальное давление пациентов до 6 лет неизвестно.

Передозировка

Опыт преднамеренной передозировки препарата ограничен.

Симптомы передозировки: значительная передозировка препарата приведет к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, рефлекторной

тахикардии. Сообщалось о развитии значительной и, возможно, длительной системной артериальной гипотензии, включая шок с летальным исходом.

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

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

В некоторых случаях может быть полезно промывание желудка. Применение активированного угля здоровым добровольцам в течение 2-х часов после введения 10 мг амлодипина значительно снизило уровень его всасывания.

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

Побочные реакции

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

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

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

Со стороны иммунной системы: очень редко: аллергические реакции.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Исследования: нечасто: увеличение или уменьшение массы тела.

Сообщали об исключительных случаях развития экстрапирамидного синдрома.

Дети

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

Большинство побочных реакций были легкой или умеренной степени. Тяжелые побочные реакции (преимущественно головная боль) наблюдались в 7,2 % при применении 2,5 мг амлодипина, в 4,5 % при применении 5 мг амлодипина, и в 4,6 % – в группе плацебо. Самой распространенной причиной исключения из исследования была неконтролируемая гипертензия. Ни одного раза исключение из исследования не было вызвано отклонениями лабораторных показателей от нормы. Не было зафиксировано существенных изменений пульса.

Сообщение о подозреваемых побочных реакциях

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

Срок годности

3 года.

Условия хранения

В оригинальной упаковке при температуре не выше 30°C.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

Для дозировки 5 мг:

По 10 таблеток в блистере; по 3 блистера в пачке из картона.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

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

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).