

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
АМЛОДИПИН

Регистрационный номер: РN003196/01

Торговое наименование: Амлодипин

Международное непатентованное наименование: амлодипин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Дозировка 5 мг

1 таблетка содержит:

действующее вещество: амлодипина бесилат, в пересчете на амлодипин 5 мг;
вспомогательные вещества: кальция стеарат 0,1 мг, крахмал кукурузный 19,43 мг, кремния диоксид коллоидный 0,5 мг, лактозы моногидрат 50 мг, магния стеарат 0,9 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 22,14 мг.

Дозировка 10 мг

1 таблетка содержит:

действующее вещество: амлодипина бесилат, в пересчете на амлодипин 10 мг;
вспомогательные вещества: кальция стеарат 0,2 мг, крахмал кукурузный 38,86 мг, кремния диоксид коллоидный 1 мг, лактозы моногидрат 100 мг, магния стеарат 1,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая (тип 102) 44,28 мг.

Описание

Таблетки круглые плоскоцилиндрические, с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: блокатор «медленных» кальциевых каналов.

Код АТХ: C08CA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амлодипин - производное дигидропиридина - блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) II поколения, оказывает антиангинальное и гипотензивное действие. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол:

- при стенокардии снижает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление; уменьшает постнагрузку на сердце, потребность миокарда в кислороде;

- расширяет главные коронарные артерии и артериолы в неизмененных и ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает развитие спазма коронарных артерий (в т.ч. вызванного курением).

У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза повышает толерантность к физической нагрузке, задерживает развитие очередного приступа стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST; снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Амлодипин оказывает длительный дозозависимый гипотензивный эффект, который обусловлен прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления (АД) на протяжении 24 часов (в положении пациента «лежа» и «стоя»).

Ортостатическая гипотензия при применении амлодипина встречается достаточно редко. Амлодипин не вызывает снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений (ЧСС), тормозит агрегацию тромбоцитов, увеличивает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием. При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает какого-либо неблагоприятного влияния на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Время наступления терапевтического эффекта - 2-4 часа, значимое снижение АД наблюдается через 6-10 часов, продолжительность эффекта - 24 часа.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза 3-х и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрескожную транслюминальную коронарную ангиопластику (ЧТКА) или у пациентов со стенокардией, применение амлодипина предупреждает развитие утолщения интимы-медии сонных артерий, снижает летальность от инфаркта миокарда, инсульта, ЧТКА, орто-коронарного шунтирования; приводит к снижению числа госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и прогрессирования хронической сердечной недостаточности (ХСН); снижает частоту вмешательств, направленных на восстановление коронарного кровотока.

Не повышает показатель смертности или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У пациентов с ХСН (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64-80 %. Максимальная концентрация в сыворотке крови наблюдается через 6-12 часов. Равновесная концентрация достигается после 7-8 дней терапии. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Средний объем распределения - 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть препарата находится в тканях, а меньшая - в крови. Большая часть препарата, находящегося в крови (97,5%) связывается с белками плазмы крови.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но активному метаболизму (90-97%) в печени при отсутствии значимого эффекта «первого прохождения».

Метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью.

Выведение

После однократного приема период полувыведения (T_{1/2}) варьирует от 35 до 50 часов. При повторном назначении T_{1/2} составляет приблизительно - 45 часов.

Около 60% принятой внутрь дозы выводится почками преимущественно в виде метаболитов, 10% в неизменном виде, 20-25% - с желчью и через кишечник в виде метаболитов.

Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/кг/кг (7 мл/мин/кг; 0,42 л/ч/кг).

Применение у пожилых пациентов

У пожилых пациентов (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено (T_{1/2} - 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Применение у пациентов с печёночной недостаточностью

Удлинение T_{1/2} у пациентов с печеночной недостаточностью предполагает, что при длительном применении кумуляция препарата в организме будет выше (T_{1/2} - до 60 ч).

Применение у пациентов с почечной недостаточностью

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер, при гемодиализе не удаляется.

Показания к применению

-артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими антигипертензивными средствами);

-стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами).

Противопоказания

-повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;

-тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);

-шок (включая кардиогенный);

-гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;

-обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз);

-период грудного вскармливания;

-возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);

-непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Нарушение функции печени, синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия), хроническая сердечная недостаточность неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA, нестабильная стенокардия, аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после), артериальная гипотензия, при одновременном применении с ингибиторами или индукторами изофермента CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Безопасность применения препарата Амлодипин во время беременности не установлена, поэтому применение во время беременности возможно только в случае, когда польза для матери превышает риск для плода и новорожденного.

Данные, свидетельствующие о выделении амлодипина в грудное молоко, отсутствуют. Однако известно, что другие БМКК - производные дигидропиридина, выделяются в грудное молоко. В связи с чем, при необходимости применения препарата Амлодипин в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Не было выявлено влияния амлодипина на фертильность при исследовании на крысах.

Способ применения и дозы

Внутри, один раз в сутки, запивая необходимым количеством воды (100 мл).

При артериальной гипертензии, стенокардии обычно начальная доза амлодипина составляет 5 мг 1 раз в сутки. В зависимости от терапевтического ответа суточная доза может быть увеличена до максимальной - 10 мг (1 раз в сутки).

Применение у пожилых пациентов

Амлодипин рекомендуется применять в средней терапевтической дозе, коррекции дозы не требуется.

Применение у пациентов с нарушенной функцией печени

Несмотря на то, что T_{1/2} амлодипина, как и всех БМКК, увеличивается у пациентов с нарушенной функцией печени, коррекции дозы обычно не требуется (см. раздел «Особые указания»).

Применение у пациентов с нарушенной функцией почек

Рекомендуется применять амлодипин в обычных дозах, однако необходимо учитывать возможное незначительное увеличение T_{1/2}.

Не требуются изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Побочное действие

Классификация ВОЗ частоты развития побочных эффектов:

очень часто - $\geq 1/10$;

часто - от $\geq 1/100$ до $< 1/10$;

нечасто - от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$;

редко - от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$;

очень редко - $< 1/10000$, включая отдельные сообщения;

частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представляется возможным.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

часто - сердцебиение, периферические отеки (отечность лодыжек и стоп), «приливы» крови к коже лица;

нечасто - чрезмерное снижение АД;

очень редко - обморок, одышка, васкулит, ортостатическая гипотензия, развитие или усугубление хронической сердечной недостаточности, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию, мерцание предсердий), инфаркт миокарда, боль в грудной клетке.

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

нечасто - артралгия, судороги мышц, артроз, миалгия (при длительном применении), боль в спине;

редко - миастения.

Со стороны центральной нервной системы:

часто - головная боль, головокружение, повышенная утомляемость;

нечасто - общее недомогание, обморок, астения, гипестезия, парестезии, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, эмоциональная лабильность, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога, звон в ушах, извращение вкуса;

очень редко - мигрень, повышенное потоотделение, апатия, ажитация, атаксия, амнезия;
частота неизвестна - экстрапиримидные нарушения.

Со стороны пищеварительной системы:

часто - тошнота, боли в животе;
нечасто - рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, анорексия, сухость слизистой оболочки полости рта, жажда;
редко - гиперплазия десен, повышение аппетита;
очень редко - гастрит, панкреатит, гипербилирубинемия, желтуха (обычно холестатическая), повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит.

Со стороны органов кроветворения:

очень редко - тромбоцитопения, лейкопения, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны дыхательной системы:

нечасто - одышка, ринит, носовое кровотечение;
очень редко - кашель.

Со стороны органов чувств:

нечасто - диплопия, нарушение аккомодации, ксерофтальмия, конъюнктивит, боль в глазах, нарушения зрения.

Со стороны мочеполовой системы:

нечасто - учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия, нарушение эректильной функции;
очень редко - дизурия, полиурия.

Со стороны кожных покровов:

редко - дерматит;
очень редко - холодный пот, ксеродермия, алопеция, нарушение пигментации кожи.

Аллергические реакции:

нечасто - кожный зуд, сыпь (в т.ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница);
очень редко - ангионевротический отек, мультиформная эритема.

Лабораторные показатели:

очень редко - гипергликемия.

Прочие:

нечасто - озноб, гинекомастия, боль неуточненной локализации, алопеция;
очень редко - паросмия.

Передозировка

Симптомы: выраженное снижение АД с возможным развитием рефлекторной тахикардии и чрезмерной периферической вазодилатации (риск развития выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода).

Лечение: промывание желудка, назначение активированного угля (особенно в первые 2 часа после передозировки), поддержание функции сердечно-сосудистой системы, контроль показателей функции сердца и легких, возвышенное положение нижних конечностей, контроль за объемом циркулирующей крови (ОЦК) и диурезом. Для восстановления тонуса сосудов - применение сосудосуживающих препаратов (при отсутствии противопоказаний к их применению); для устранения последствий блокады кальциевых каналов - внутривенное введение глюконата кальция. Гемодиализ неэффективен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Амлодипин может безопасно применяться при артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ.

В отличие от других БМКК клинически значимого взаимодействия амлодипина (III поколение БМКК) не было обнаружено при совместном применении с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), в том числе с индометацином.

Возможно усиление антиангинального или гипотензивного действия БМКК при совместном применении с тиазидными и «петлевыми» диуретиками, бета-адреноблокаторами и нитратами, ингибиторами АПФ, а также усиление их гипотензивного действия при совместном применении с альфа1-адреноблокаторами, нейролептиками.

Хотя при изучении амлодипина отрицательного инотропного действия обычно не наблюдали, тем не менее, некоторые БМКК могут усиливать выраженность отрицательного инотропного действия антиаритмических средств, вызывающих удлинение интервала QT (например, амиодарон и хинидин).

Амлодипин может также безопасно применяться одновременно с антибиотиками и гипогликемическими средствами для приема внутрь.

Однократный прием 100 мг *сиденафила* у пациентов с эссенциальной гипертензией не оказывает влияния на параметры фармакокинетики амлодипина.

Повторное применение амлодипина в дозе 10 мг и *аторвастатина* в дозе 80 мг не сопровождается значительными изменениями показателей фармакокинетики аторвастатина.

Симвастатин: одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и *симвастатина* в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции *симвастатина* на 77%. В таких случаях следует ограничить дозу *симвастатина* до 20 мг.

Этанол (напитки, содержащие алкоголь): амлодипин при однократном и повторном применении в дозе 10 мг не влияет на фармакокинетику этанола.

Противовирусные средства (ритонавир): увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран: усиление гипотензивного действия производных дигидропиридина.

Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.

При совместном применении БМКК с *препаратами лития* (для амлодипина данные отсутствуют), возможно усиление проявления их нейротоксичности (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию циклоспорина в различной степени до 40%. Следует принимать во внимание эти данные и контролировать концентрацию циклоспорина у этой группы пациентов при одновременном применении циклоспорина и амлодипина.

Не оказывает влияние на концентрацию в сыворотке крови *дигоксина* и его почечный клиренс.

Не оказывает существенного влияния на действие *варфарина* (протромбиновое время).

Циметидин не влияет на фармакокинетику амлодипина.

В исследованиях *in vitro* амлодипин не влияет на связывание с белками плазмы крови *дигоксина*, *фенитоина*, *варфарина* и *индометацина*.

Грейпфрутовый сок: одновременный однократный прием 240 мг грейпфрутового сока и 10 мг амлодипина внутрь не сопровождается существенным изменением фармакокинетики амлодипина. Тем не менее, не рекомендуется применять грейпфрутовый сок и амлодипин одновременно, так как при генетическом полиморфизме изофермента CYP3A4 возможно повышение биодоступности амлодипина и, вследствие этого, усиление гипотензивного эффекта.

Алюминий или магнийсодержащие антациды: их однократный прием не оказывает существенного влияния на фармакокинетику амлодипина.

Ингибиторы изофермента CYP3A4: при одновременном применении дилтиазема в дозе 180 мг и амлодипина в дозе 5 мг у пациентов от 69 до 87 лет с артериальной гипертензией, отмечается повышение системной экспозиции амлодипина на 57%.

Одновременное применение амлодипина и *эритромицина* у здоровых добровольцев (от 18 до 43 лет) не приводит к значительным изменениям экспозиции амлодипина (увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) на 22 %). Несмотря на то, что клиническое значение этих эффектов до конца не ясно, они могут быть более ярко выражены у пожилых пациентов.

Мощные ингибиторы изофермента CYP3A4 (например, кетоконазол, итраконазол) могут приводить к увеличению концентрации амлодипина в плазме крови в большей степени, чем дилтиазем. Следует с осторожностью применять амлодипин и ингибиторы изофермента CYP3A4.

Кларитромицин: ингибитор изофермента CYP3A4. У пациентов, принимающих одновременно кларитромицин и амлодипин, повышен риск снижения артериального давления. Пациентам, принимающим такую комбинацию, рекомендуется находиться под тщательным медицинским наблюдением.

Индукторы изофермента CYP3A4: данных о влиянии индукторов изофермента CYP3A4 на фармакокинетику амлодипина нет. Следует тщательно контролировать артериальное давление при одновременном применении амлодипина и индукторов изофермента CYP3A4.

Такролимус: при одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Особые указания

Необходимо поддержание гигиены зубов и наблюдение у стоматолога (для предотвращения болезненности, кровоточивости и гиперплазии десен).

У пациентов пожилого возраста может увеличиваться T1/2 и снижаться клиренс препарата. Изменения доз не требуется, но необходимо более тщательное наблюдение за пациентами данной категории.

Эффективность и безопасность применения препарата Амлодипин при гипертоническом кризе не установлена.

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», прекращение лечения препаратом Амлодипин желательно проводить постепенно, уменьшая дозу препарата.

На фоне применения амлодипина у пациентов с хронической сердечной недостаточностью класс III и IV функционального класса по классификации NYHA неишемического генеза, отмечалось повышение частоты развития отека легких, несмотря на отсутствие признаков ухудшения сердечной недостаточности.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Хотя на фоне применения препарата Амлодипин какого-либо отрицательного влияния на способность управлять автотранспортом или другими сложными механизмами не наблюдалось, однако, вследствие возможного чрезмерного снижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных реакций, следует соблюдать осторожность в перечисленных ситуациях, особенно в начале лечения и при увеличении дозы.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг и 10 мг.

По 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или пленки ПВХ/ПВДХ и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 30, 60, 90, 120 таблеток в банку полимерную для лекарственных средств из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия (состав полимера: 25 % ПЭНД + 75 % ПЭВД).

По 1, 2, 3, 6, 9 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или по 1, 2, 3, 4 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток, или по 1 банке полимерной для лекарственных средств вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной). Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано

регистрационное удостоверение

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская обл.,

г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru

Информация об организациях, в которые могут быть направлены претензии по качеству лекарственного препарата

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия.

141100, Московская обл., г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: 8 (800) 700-59-99

(бесплатная горячая линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 1.

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11.

Московская обл., г.о. Щелково, г. Щелково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 12.

Тел.: (495) 797-99-54, факс: (495) 797-96-63.

www.canonpharma.ru