

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлодипин – ВЕРТЕКС

Регистрационный номер: ЛСР-008198/08

Торговое наименование: Амлодипин – ВЕРТЕКС

Международное непатентованное наименование (МНН): амлодипин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

Одна таблетка содержит:

Дозировка 5 мг

действующее вещество: амлодипина безилат – 6,95 мг (в пересчете на амлодипин – 5,00 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 80,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 10,00 мг; кроскармеллоза натрия – 2,05 мг; кальция стеарат – 1,00 мг.

Дозировка 10 мг

действующее вещество: амлодипина безилат – 13,90 мг (в пересчете на амлодипин – 10,00 мг);

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат – 160,00 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 20,00 мг; кроскармеллоза натрия – 4,10 мг; кальция стеарат – 2,00 мг.

Описание

Круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или почти белого цвета с фаской.

Фармакотерапевтическая группа

Блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК).

Код АТХ

C08CA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Амлодипин – производное дигидропиридина – блокатор «медленных» кальциевых каналов III поколения, оказывает антиангинальное и антигипертензивное 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 уменьшает выраженность ишемии миокарда; расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде. Расширяя главные коронарные артерии и артериолы в неизмененных и в ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии); предотвращает развитие констрикции коронарных артерий (в том числе вызванной курением). У пациентов со стенокардией разовая суточная доза увеличивает

время выполнения физической нагрузки, замедляет развитие стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST, снижает частоту приступов стенокардии и потребления нитроглицерина и других нитратов.

Оказывает длительный дозозависимый антигипертензивный эффект. Антигипертензивное действие обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов. При артериальной гипертензии разовая доза 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. Не вызывает резкого снижения АД, снижения толерантности к физической нагрузке, фракции выброса левого желудочка. Уменьшает степень гипертрофии миокарда левого желудочка, оказывает антиатеросклеротическое и кардиопротекторное действие при ишемической болезни сердца. Не оказывает влияния на сократимость и проводимость миокарда, не вызывает рефлекторного увеличения частоты сердечных сокращений, тормозит агрегацию тромбоцитов, повышает скорость клубочковой фильтрации, обладает слабым натрийуретическим действием.

При диабетической нефропатии не увеличивает выраженность микроальбуминурии. Не оказывает неблагоприятного действия на обмен веществ и концентрацию липидов плазмы крови и может применяться в терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6-10 часов, длительность – 24 часа.

У пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы (включая коронарный атеросклероз с поражением одного сосуда и до стеноза трех и более артерий, атеросклероз сонных артерий), перенесших инфаркт миокарда, чрезкожную 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, аорто-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 риск смертности или развития осложнений и летальных исходов у пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA на фоне терапии дигоксином, диуретиками и ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У пациентов с ХСН III-IV функционального класса по классификации NYHA неишемической этиологии при применении амлодипина существует вероятность возникновения отека легких.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь амлодипин хорошо абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Средняя абсолютная биодоступность составляет 64-80 %, максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови наблюдается через 6-12 часов. Концентрация стабильного равновесия достигается после 7-8 дней терапии.

Прием пищи не влияет на абсорбцию амлодипина.

Распределение

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела, что указывает на то, что большая часть амлодипина находится в тканях, а относительно меньшая – в крови. Большая часть амлодипина, находящегося в крови (97,5 %), связывается с белками плазмы крови. Амлодипин проникает через гематоэнцефалический барьер.

Метаболизм

Амлодипин подвергается медленному, но экстенсивному метаболизму (90 %) в печени с образованием неактивных метаболитов, имеет эффект «первичного прохождения» через печень. Метаболиты не обладают значимой фармакологической активностью.

Выведение

После однократного приема внутрь 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, а 20-25 % – через кишечник с желчью. Общий клиренс амлодипина составляет 0,116 мл/с/кг (7 мл/мин/кг, 0,42 л/ч/кг). При гемодиализе не удаляется.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) выведение амлодипина замедленно ($T_{1/2}$ до 65 ч) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с печеночной недостаточностью предполагается удлинение $T_{1/2}$, и при длительном назначении кумуляция амлодипина в организме будет выше ($T_{1/2}$ до 60 ч).

Пациенты с нарушением функции почек

Почечная недостаточность не оказывает существенного влияния на кинетику амлодипина.

Показания к применению

- артериальная гипертензия (монотерапия или в комбинации с другими гипотензивными средствами);
- стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала или вариантная стенокардия) как в монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными средствами.

Противопоказания

- повышенная чувствительность к амлодипину и другим производным дигидропиридина, а также вспомогательным веществам, входящим в состав препарата;
- тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт. ст.);
- коллапс;
- шок, включая кардиогенный;
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз);
- гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции.

С осторожностью

- нарушение функции печени;
- синдром слабости синусового узла (выраженная брадикардия, тахикардия);
- ХСН неишемической этиологии III-IV функционального класса по классификации NYHA;
- нестабильная стенокардия;
- мягкая или умеренная степень артериальной гипотензии;
- аортальный стеноз, митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- острый инфаркт миокарда (и в течение 1 месяца после перенесенного острого инфаркта миокарда);
- одновременный прием ингибиторов или индукторов изофермента CYP3A4.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

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

Период грудного вскармливания

Опыт применения показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Среднее соотношение молоко/плазма для концентрации амлодипина составило 0,85 среди 31 кормящей женщины с артериальной гипертензией, обусловленной беременностью, получавшими амлодипин в начальной дозе 5 мг в сутки. Доза при необходимости корректировалась (в зависимости от средней суточной дозы и веса: 6 мг и 98,7 мкг/кг соответственно). Предполагаемая суточная доза амлодипина, получаемая младенцем через грудное молоко составляет 4,17 мкг/кг.

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

Способ применения и дозы

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

Начальная доза для лечения артериальной гипертензии и стенокардии составляет 5 мг. Доза максимально может быть увеличена до 10 мг однократно в сутки в зависимости от терапевтического ответа. При артериальной гипертензии поддерживающая доза может быть 5 мг в сутки.

При стенокардии напряжения и вазоспастической стенокардии – 5-10 мг в сутки однократно.

Не требуется изменения дозы при одновременном назначении с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции печени

Несмотря на то, что $T_{1/2}$ амлодипина, как и всех БМКК, увеличивается у пациентов с нарушениями функции печени, коррекции дозы обычно не требуется, тем не менее при выраженных нарушениях функции печени может потребоваться меньшая доза препарата (см. раздел «Особые указания»).

Пациенты с нарушением функции почек

Не требуется изменения дозы у пациентов с почечной недостаточностью, однако необходимо учитывать возможное незначительное увеличение $T_{1/2}$.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ):

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.

Нарушения со стороны сердца:

часто – ощущение сердцебиения;

очень редко – развитие или усугубление течения ХСН, нарушения ритма сердца (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и мерцание предсердий), инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов:

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

нечасто – выраженное снижение АД;

очень редко – обморок, васкулит, ортостатическая гипотензия.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани:

нечасто – артралгия, судороги мышц, миалгия, боль в спине, артроз;

редко – миастения.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто – головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, сонливость;

нечасто – астения, общее недомогание, гипестезия, парестезия, периферическая нейропатия, тремор, бессонница, лабильность настроения, необычные сновидения, повышенная возбудимость, депрессия, тревога, звон в ушах, извращение вкуса;

очень редко – мигрень, повышенное потоотделение, атаксия, апатия, ажитация, амнезия;

частота неизвестна – экстрапирамидные нарушения.

Желудочно-кишечные нарушения:

часто – тошнота, боль в эпигастрии;

нечасто – рвота, запор или диарея, метеоризм, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта;

редко – гиперплазия десен;

очень редко – гастрит, панкреатит, желтуха (обусловленная холестаазом), гипербилирубинемия, повышение активности «печеночных» трансаминаз, гепатит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:

очень редко – тромбоцитопеническая пурпура, лейкопения, тромбоцитопения.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

нечасто – одышка, ринит, носовое кровотечение;

очень редко – кашель, боль в грудной клетке.

Нарушения со стороны органа зрения:

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

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто – учащенное мочеиспускание, болезненное мочеиспускание, никтурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

нечасто – нарушение эректильной функции;

очень редко – дизурия, полиурия.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

редко – дерматит;

очень редко – ксеродермия, алопеция, холодный пот, нарушение пигментации кожи.

Нарушения метаболизма и питания:

очень редко – гипергликемия;

нечасто – анорексия, жажда, увеличение/снижение массы тела;

редко – повышение аппетита.

Нарушения со стороны иммунной системы:

нечасто – кожный зуд, сыпь (в том числе эритематозная, макулопапулезная сыпь, крапивница);

очень редко – ангионевротический отек, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона.

Общие нарушения и реакции в месте введения:

нечасто – озноб, гинекомастия, боль неуточненной локализации;

очень редко – паросмия.

Передозировка

Симптомы

Выраженное снижение АД, тахикардия, чрезмерная периферическая вазодилатация (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 два часа после передозировки), поддержание функций сердечно-сосудистой системы, контроль показателей функции сердца и легких, контроль за объемом циркулирующей крови и диурезом, придание пациенту горизонтального положения с приподнятыми ногами. 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 для терапии артериальной гипертензии вместе с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стабильной стенокардией амлодипин можно комбинировать с другими антиангинальными средствами, например, с нитратами пролонгированного или короткого действия, бета-адреноблокаторами.

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

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

Силденафил

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

Аторвастатин

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)

Ритонавир увеличивает плазменные концентрации БМКК, в том числе и амлодипина.

Нейролептики и изофлуран

Усиливают антигипертензивное действие производных дигидропиридина.

Препараты кальция

Могут уменьшить эффект БМКК.

Препараты лития

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

Циклоспорин

Исследования одновременного применения амлодипина и циклоспорина у здоровых добровольцев и всех групп пациентов, за исключением пациентов после трансплантации почки, не проводились. Различные исследования взаимодействия амлодипина с циклоспорином у пациентов после трансплантации почки показывают, что применение данной комбинации может не приводить к какому-либо эффекту, либо повышать минимальную концентрацию (C_{\min}) 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.

Дигоксин

Амлодипин не оказывает влияния на концентрацию в плазме крови дигоксина и его почечный клиренс.

Варфарин

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

Циметидин

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 антигипертензивного эффекта.

Алюминий- или магнийсодержащие антациды

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 пожилого возраста (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 неясно, они могут быть более ярко выражены у пациентов пожилого возраста.

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 АД. 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 АД 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.

Ингибиторы механистической мишени для рапамицина у млекопитающих (mTOR)

Ингибиторы mTOR, такие как сиролимус, темсиролимус и эверолимус представляют собой субстраты изофермента CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором изофермента CYP3A. При одновременном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может повышать их экспозицию.

Особые указания

В период лечения необходим контроль за массой тела и потреблением натрия, назначение соответствующей диеты.

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

Режим дозирования для пациентов пожилого возраста такой же, как и для пациентов других возрастных групп. При увеличении дозы необходимо тщательное наблюдение за пациентами пожилого возраста.

Пациентам с малой массой тела, пациентам невысокого роста и пациентам с выраженным нарушением функции печени может потребоваться меньшая доза препарата.

Несмотря на отсутствие у БМКК синдрома «отмены», перед прекращением лечения рекомендуется постепенное уменьшение доз.

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

Для лечения стенокардии препарат можно применять как средство монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами, в том числе у пациентов, рефракторных к лечению нитратами и/или бета-адреноблокаторами в адекватных дозах.

Эффективность и безопасность применения препарата при гипертоническом кризе не установлена.

Амлодипин не влияет на плазменные концентрации ионов калия, глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, липопротеинов высокой плотности, мочевой кислоты, креатинина и азота мочевой кислоты. Амлодипин может применяться при лечении пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом, подагрой, а также в тех случаях, когда пациент предрасположен к вазоспазму/вазоконстрикции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Не было сообщений об отрицательном влиянии амлодипина на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, вследствие возможного чрезмерного понижения АД, развития головокружения, сонливости и других побочных явлений, следует внимательно относиться к индивидуальному действию препарата в указанных ситуациях, особенно в начале лечения и при изменении режима дозирования.

Форма выпуска

Таблетки 5 мг, 10 мг.

10, 15, 20 или 30 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

1, 2, 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток, 2 или 4 контурные ячейковые упаковки по 15 таблеток, 1 или 3 контурные ячейковые упаковки по 20 таблеток или 1 или 2 контурные ячейковые упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

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

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Юридический адрес: 197350, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д.62, лит. А.

Производитель

АО «ВЕРТЕКС», Россия

Адрес производства: г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 62, лит. А.

Организация, принимающая претензии потребителей:

АО «ВЕРТЕКС», Россия

199106, г. Санкт-Петербург, Васильевский остров, 24-линия, д. 27, лит. А.

Тел./факс: (812) 322-76-38