

# Аген

## **Склад**

*діюча речовина:* амлодипін;

Аген®5: 1 таблетка містить амлодипіну (у формі амлодипіну бесилату) 5 мг;

Аген®10: 1 таблетка містить амлодипіну (у формі амлодипіну бесилату) 10 мг;

*допоміжні речовини:* целюлоза мікрокристалічна, кальцію гідрофосфат дигідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат.

## **Фармакологічні властивості**

*Фармакодинаміка.*

Амлодипін – інгібітор притоку іонів кальцію, що належить до групи дигідропіридинів (блокатори повільних каналів або антагоністи іонів кальцію) та інгібує трансмембранний приток іонів кальцію у гладенькі м'язи серця та судин.

Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений безпосереднім релаксуючим впливом на гладенькі м'язи судинної стінки. Точний механізм, за рахунок якого амлодипін усуває стенокардію, повністю не встановлений, але амлодипін зменшує загальне ішемічне навантаження шляхом наступних двох дій:

1) амлодипін розширює периферичні артеріоли і таким чином зменшує загальний периферичний опір (постнавантаження), проти якого працює серце. Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, таке розвантаження серця знижує споживання енергії міокардом та потребу у кисні;

2) механізм дії амлодипіну, імовірно, також включає розширення основних коронарних артерій та коронарних артеріол як у нормальних, та і в ішемізованих ділянках. За рахунок такого розширення збільшується постачання міокарду киснем у пацієнтів зі спазмованими коронарними артеріями (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією прийом препарату 1 раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску як у положенні лежачи, так і стоячи, що зберігається протягом 24-годинного інтервалу. Завдяки повільному початку дії після прийому амлодипіну не виникає гострої артеріальної гіпотензії.

У пацієнтів зі стенокардією прийом амлодипіну 1 раз на добу збільшує загальний час працездатності, час до появи приступу стенокардії та час до зниження сегмента ST на

1 мм, а також зменшує частоту нападів стенокардії та споживання нітрогліцерину.

Амлодипін не асоціювався з жодними небажаними метаболічними ефектами чи змінами з боку ліпідів плазми крові, тому підходить для застосування пацієнтам з бронхіальною астмою, цукровим діабетом та подагрою.

### **Фармакокінетика.**

**Всмоктування/розподіл.** Після перорального застосування терапевтичних доз амлодипін поступово абсорбується у плазму 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. Зв'язування амлодипіну з білками плазми крові становить приблизно 97,5 %. Їжа не впливає на біодоступність 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 % застосованої дози виводиться із сечею, приблизно 10 % з яких становить амлодипін у незміненому 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 із порушенням функції печінки.* Доступні лише дуже обмежені клінічні дані щодо застосування амлодипіну пацієнтам з порушеннями функції печінки. Пацієнти з печінковою недостатністю мають знижений кліренс амлодипіну, результатом чого є подовжений період напіввиведення та підвищення AUC приблизно на 40-60 %.

*Пацієнти з порушенням функцій нирок.* Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незміненому вигляді 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.

*Діти.* 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/годину відповідно для хлопчиків, і 16,4 та 21,3 л/годину 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**

- Гіперчутливість до дигідропіридину, амлодипіну або до будь-якого іншого компонента препарату.
- 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 взаємодії**

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін.

Наявні дані щодо безпечного застосування амлодипіну з тіазидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, інгібіторами АПФ, нітратами пролонгованої дії, сублінгвальною формою нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами, антибіотиками, оральними гіпоглікемічними лікарськими засобами.

Дані, отримані у ході *in vitro* досліджень із плазмою крові людини, 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 або помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин або кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну, що також може призвести до

підвищення ризику виникнення гіпотензії. Клінічне значення таких змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічний нагляд за станом пацієнта та підбір дози.

Не рекомендується одночасно застосовувати амлодипін та грейпфрути або грейпфрутовий сік, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність амлодипіну може підвищуватися, що, у 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, звіробою), може призводити до зниження концентрації амлодипіну у плазмі крові, тому застосовувати такі комбінації слід з обережністю.

Дантролен (інфузії).

У тварин спостерігалися шлуночкові фібриляції з летальним наслідком та серцево-судинний колапс, що асоціювалися з гіперкаліємією, після застосування верапамілу та дантролену внутрішньовенно. Через ризик розвитку гіперкаліємії рекомендовано уникати застосування блокаторів кальцієвих каналів, таких як амлодипін, схильним до злоякісної гіпертермії пацієнтам та при лікуванні злоякісної 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 встановлений. Щоб уникнути токсичності такролімусу, при супутньому застосуванні амлодипіну пацієнтам, які приймають такролімус, слід проводити регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та, у разі необхідності, коригувати дозу такролімусу.

Циклоспорин.

Досліджень взаємодій циклоспорину та амлодипіну при застосуванні здоровим добровольцям або в інших групах не проводили, за винятком застосування пацієнтам із трансплантованою ниркою, у яких спостерігалось мінливе підвищення залишкової концентрації циклоспорину (в середньому на 0-40 %). Для пацієнтів із трансплантованою ниркою, які застосовують амлодипін, слід розглянути можливість моніторингу концентрацій циклоспорину та, у разі необхідності, зменшити дозу 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.

Силденафіл.

Одноразове застосування 100 мг силденафілу пацієнтам з есенціальною гіпертензією не впливало на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу в якості 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.

### **Особливості щодо застосування**

Безпека та ефективність амлодипіну при гіпертонічному кризі не встановлені.

Пацієнти із серцевою недостатністю. Даній категорії пацієнтів амлодипін слід застосовувати з обережністю. 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, але цей ефект не був пов'язаний із випадками загострення серцевої недостатності. Пацієнтам із застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних наслідків у майбутньому.

Пацієнти з порушенням функції печінки. Подібно до всіх блокаторів кальцієвих каналів, період напіввиведення амлодипіну з плазми крові у пацієнтів із порушеною функцією печінки подовжується; рекомендації з

дозування таким пацієнтам не встановлені. Таким чином, лікування амлодипіном слід розпочинати з найнижчих доз і проявляти обережність як на початку лікування, так і при підвищенні дози. Повільне титрування дози та ретельний моніторинг можуть бути необхідними при лікуванні пацієнтів з тяжкою печінковою недостатністю.

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

Пацієнти з нирковою недостатністю. Таким пацієнтам амлодипін можна застосовувати у звичайних дозах. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться за допомогою гемодіалізу.

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 жінкам у період вагітності не встановлена.

Застосовувати амлодипін у період вагітності рекомендується лише у тих випадках, коли немає безпечнішої альтернативи, а ризик, пов'язаний із самим захворюванням, перевищує можливу шкоду від лікування для матері та плода.

У ході досліджень на тваринах при застосуванні високих доз спостерігалася репродуктивна токсичність.

#### **Період годування груддю.**

Невідомо, чи проникає амлодипін у грудне молоко. При прийнятті рішення про продовження годування груддю або про застосування амлодипіну необхідно оцінювати користь грудного годування для дитини та користь від застосування препарату для матері.

#### **Фертильність.**

Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни в голівках сперматозоїдів у деяких пацієнтів, які приймали блокатори кальцієвих каналів. Клінічні дані щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність не достатні.

### **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами**

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат 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 обережним, особливо на початку лікування.

### **Спосіб застосування та дози**

Дорослим. Звичайна початкова доза при лікуванні артеріальної гіпертензії та стенокардії становить 5 мг амлодипіну 1 раз на добу; залежно від індивідуальної реакції пацієнта, дозу можна збільшити до максимальної дози, що становить 10 мг 1 раз на добу.

Є досвід застосування амлодипіну у комбінації з тіазидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами або інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

При стенокардії амлодипін можна застосовувати як монотерапію або у комбінації з іншими антиангінальними лікарськими препаратами для лікування пацієнтів зі стенокардією, рефрактерною до нітратів та/або адекватних доз бета-блокаторів.

Немає необхідності у коригуванні дози у випадку одночасного застосування тіазидних діуретиків, бета-блокаторів та інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту.

Діти віком від 6 років з артеріальною гіпертензією. Рекомендована початкова доза препарату 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 1 раз на добу. Застосування препарату у дозах, що перевищують 5 мг, для даної категорії пацієнтів не досліджувались.

Дозу препарату 2,5 мг можна отримати з таблетки Аген®5, розділивши її навпіл по розподільчій рисці.

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

Пацієнти з порушенням функції нирок. Таким пацієнтам можна застосовувати звичайне дозування. Зміни концентрації амлодипіну у плазмі крові не корелюють зі ступенем зниження функції нирок. Амлодипін не виводиться шляхом діалізу.

Застосування пацієнтам з порушенням функції печінки. Рекомендації щодо дозування для пацієнтів з легким або помірним порушенням функції печінки не встановлені, тому вибір дози вимагає обережності, а розпочинати лікування слід з найнижчої дози (див. розділ «Особливості застосування»). Фармакокінетику амлодипіну при тяжкій печінковій недостатності не вивчали. У пацієнтів з тяжким порушенням функції печінки лікування слід розпочинати з найнижчої дози, повільно підвищуючи її шляхом титрування.

## **Діти**

Препарат застосовувати дітям віком від 6 років.

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

Амлодипін добре переноситься при застосуванні дітям. Профіль побічних реакцій був подібним до тих, що спостерігалися у дорослих. У дослідженні з участю 268 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.*

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити безперервний 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.

## **Передозування**

Досвід навмисного передозування препарату є обмеженим.

Симптоми передозування: доступні дані свідчать, що значне передозування може призводити до надмірної периферичної вазодилатації та можливої рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про виражену та, імовірно, тривалу системну артеріальну гіпотензію, у тому числі включаючи розвиток шоку з летальним наслідком.

Лікування: клінічно значуща артеріальна гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає активної серцево-судинної підтримки, у тому числі частого моніторингу функцій серцевої та дихальної функцій, надання



кінцівкам підвищеного положення, а також контролю об'єму циркулюючої рідини та діурезу.

Судинозвужувальні засоби можуть сприяти відновленню судинного тонусу та артеріального тиску, за умови відсутності протипоказань до їх застосування. Внутрішньовенне введення глюконату кальцію може бути корисним за рахунок протидії ефекту блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках доцільне промивання шлунка. У здорових добровольців при застосуванні активованого вугілля у проміжку часу до 2 годин після прийому 10 мг амлодипіну відзначалося зменшення швидкості всмоктування амлодипіну.

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

### **Побічні ефекти**

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

Побічні реакції, про які повідомлялося під час застосування амлодипіну, наведені нижче за системами та класами органів та за частотою виникнення: дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто (від  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечасто (від  $\geq 1/1000$  до  $\leq 1/100$ ), рідко (від  $\geq 1/10000$  до  $\leq 1/1000$ ), дуже рідко ( $\leq 1/10000$ ).

З боку крові та лімфатичної системи.

Дуже рідко: лейкоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи.

Дуже рідко: алергічні реакції.

З боку метаболізму та аліментарні розлади.

Дуже рідко: гіперглікемія.

Психічні порушення.

Нечасто: депресія, зміни настрою (включаючи тривожність), безсоння.

Рідко: сплутаність свідомості.

З боку нервової системи.

Часто: сонливість, запаморочення, головний біль (головним чином на початку лікування).

Нечасто: тремор, дисгевзія, синкопе, гіпестезія, парестезія.

Дуже рідко: гіпертонус, периферична нейропатія.

З боку органів зору.

Часто: порушення зору (включаючи диплопію).

З боку органів слуху та лабіринту.

Нечасто: дзвін у вухах.

З боку серця.

Часто: посилене серцебиття.

Нечасто: аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь).

Дуже рідко: інфаркт міокарда.

З боку судин.

Часто: припливи.

Нечасто: артеріальна гіпотензія.

Дуже рідко: васкуліт.

Респіраторні, торакальні та медіастинальні порушення.

Часто: диспное.

Нечасто: кашель, риніт.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: біль у животі, нудота, диспепсія, порушення перистальтики кишечника (включаючи діарею та запор).

Нечасто: блювання, сухість у роті.

Дуже рідко: панкреатит, гастрит, гіперплазія ясен.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: гепатити, жовтяниця, підвищення рівня печінкових ферментів (що найчастіше асоціювалося із холестазом).

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Нечасто: алопеція, пурпура, зміна забарвлення шкіри, підвищене потовиділення, свербіж, висип, екзантема, кропив'янка.

Дуже рідко: ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин.

Часто: набрякання гомілок, судоми м'язів.

Нечасто: артралгія, міалгія, біль у спині.

З боку нирок та сечовидільного тракту.

Нечасто: порушення сечовиділення, ніктурія, підвищена частота сечовипускання.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз.

Нечасто: імпотенція, гінекомастія.

Загальні порушення та стани у місці введення.

Дуже часто: набряки.

Часто: підвищена втомлюваність, астенія.

Нечасто: біль у грудях, біль, нездужання.

Дослідження.

Нечасто: збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомлялося про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

### **Термін придатності**

3 роки.

### **Виробник**

ТОВ «Зентіва».

Інструкція препарату Аген представлена виключно з ознайомчою метою. Кваліфіковану допомогу в призначенні Агену з метою лікування, його

дозування, схему лікування, протипоказання і сумісність з іншими медикаментами, може надати тільки ваш лікуючий лікар. Пам'ятайте, самолікування небезпечно для вашого здоров'я!