Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

АМЛОДИПІН ЄВРО
таблетки, по 5 мг та по 10 мг
(МНН – амлодипін)

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Гіпертонія залишається провідною причиною захворюваності та летальності в усьому світі та суттєво впливає на ризик усіх основних серцево-судинних подій, включаючи інсульт, раптову серцеву летальність, ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, аневризму черевної аорти та захворювання периферичних судин. Важливі досягнення в нашому розумінні її патофізіології сприяли з'ясуванню складного походження захворювання, що включає порушення регуляції численних гомеостатичних систем, що впливають не тільки на артеріальний тиск, але й на прогресування ураження органів-мішеней, пов'язаного з гіпертензією. Зростаюча кількість доказів свідчить про те, що патофізіологія гіпертензії є результатом складної взаємодії між факторами навколишнього середовища та генетичними факторами, що призводить до різних ризиків та віку початку захворювання серед населення загалом. (Епідеміологія та патофізіологія гіпертензії, Стефано Таддеї та ін., квітень 2020 р.)

Амлодипін, антагоніст кальцію дигідропіридину, призначали у дозі 2,5-5,0 мг/добу протягом 8 тижнів 35 пацієнтам з гіпертензією та порушенням функції нирок, і було оцінено його ефективність та безпеку. Цільового зниження артеріального тиску було досягнуто у 28 з 35 пацієнтів (80%), тоді як артеріальний тиск знизився у 4 пацієнтів (11,4%) і залишився незмінним у 3 пацієнтів (8,6%). Про побічний ефект у вигляді легкого головного болю повідомив один пацієнт (2,9%). Крім того, у п'яти пацієнтів спостерігалися аномальні зміни лабораторних показників, але всі зміни були незначними. Рівень азоту сечовини в крові та креатиніну сироватки крові підвищився у двох із цих п'яти пацієнтів, а рівень креатиніну сироватки крові підвищився ще у двох пацієнтів. Концентрація амлодипіну в сироватці крові становила 4,86 ± 2,57 нг/мл (n = 8) та 3,01 ± 1,02 нг/мл (n = 8) у пацієнтів, які отримували добову дозу 2,5 мг протягом 2-5 тижнів та 8-10 тижнів відповідно. Концентрація амлодипіну в сироватці крові у пацієнтів, які отримували 5 мг з 2-го по 6-й тиждень, становила 9,72 ± 6,89 нг/мл (n = 6) після 7-9 тижнів, що свідчить про відсутність тенденції до накопичення цього лікарського засобу. Лікарський засіб був оцінений як такий, що має клінічну користь, у 27 з 35 пацієнтів (77,1%) та як такий, що має незначну користь, ще у 5 пацієнтів (14,3%). Таким чином, амлодипін значно знизив артеріальний тиск, одночасно незначно погіршуючи або взагалі не погіршуючи дисфункцію нирок у пацієнтів з гіпертензією та нирковою недостатністю.

Метою цього дослідження було оцінити ефективність та переносимість амлодипіну (Norvasc-Pfizer) у лікуванні 152 пацієнтів з легкою та помірною есенціальною гіпертензією. Це багатоцентрове та відкрите дослідження тривало 24 тижні. Протягом 7 візитів реєструвалися артеріальний тиск, частота серцевих скорочень, маса тіла та побічні ефекти амлодипіну. Дозування амлодипіну становило від 5 до 10 мг/добу. 59 пацієнтів також отримували інші антигіпертензивні лікарські засоби в дозах, що використовувалися до початку лікування амлодипіном. 57 пацієнтам знадобилася зміна дозування амлодипіну з 5 до 10 мг/добу. Під час дослідження не спостерігалося суттєвих змін маси тіла або частоти серцевих скорочень. Середній артеріальний тиск значно знизився зі 123,9 ± 0,6 на початку дослідження до 102,3 ± 0,8 мм рт. ст. наприкінці цього дослідження. Під час цього дослідження було загалом 26 пацієнтів, які вибули з дослідження. Причини цих вибуття з дослідження були наступними: побічні ефекти – 6 пацієнтів, недотримання режиму лікування – 7 пацієнтів, недостатній гіпотензивний ефект – 7 пацієнтів, причина невідома – 5 пацієнтів, гіпертонічна криза – 1 пацієнт. Наступні побічні ефекти спостерігалися: набряк ніг у 10,5%, головний біль – у 2% пацієнтів. Один пацієнт скаржився на підвищену чутливість до змін погоди, у 1 пацієнта була нудота та запаморочення, а у 1 – головний біль, біль у ногах та грудях, а також нудота. Всі ці побічні ефекти були легкими та тимчасовими. Результати, отримані в цьому дослідженні,

свідчать про те, що амлодипін є ефективним та добре переносимим антигіпертензивним лікарським засобом у пацієнтів з легкою та помірною есенціальною недостатністю.

У 8-тижневому рандомізованому дослідженні пацієнтів з легкою або помірною гіпертензією автори досліджували ефективність та переносимість початкових високих (5,0 мг/добу) та низьких (2,5 мг/добу) доз S-(-)-амлодипіну (еквівалентно 5 та 10 мг рацемічного амлодипіну відповідно). У групі S-(-)-амлодипіну 2,5 мг (n=263) 24-годинний амбулаторний систолічний/діастолічний артеріальний тиск (±стандартне відхилення) знизився з 131,5±15,0/82,1±10,7 мм рт. ст. на початку дослідження до 126,0±13,5/78,5±9,5 мм рт. ст. через 8 тижнів спостереження шляхом зміни середньоквадратичного значення (±стандартна похибка) на 6,0±0,6/3,8±0,4 мм рт. ст. У групі S-(-)-амлодипіну 5 мг (n=260) відповідні зміни становили від 133,6±13,7/83,1±9,9 мм рт. ст. до 125,0±12,0/78,2±8,9 мм рт. ст. на 8,1±0,6/4,7±0,4 мм. рт. ст. відповідно. Міжгрупові відмінності у змінах 24-годинного систолічного/діастолічного артеріального тиску становили 2,1/0,9 (P=0,02/0,17) мм рт. ст. Подібні тенденції спостерігалися для денного та нічного амбулаторного та клінічного артеріального тиску. Частота виникнення всіх побічних ефектів була подібною. Початкова висока доза S-(-)-амлодипіну покращила контроль амбулаторного артеріального тиску з подібною переносимістю, як і початкова низька доза при гіпертензії.

Амлодипін як монотерапію оцінювали у 20 пацієнтів з легкою, помірною та тяжкою гіпертензією протягом 10-тижневого періоду. Після 4-тижневого періоду вимивання амлодипін призначали в дозі 5 мг один раз на день протягом 2 тижнів і збільшували до 10 мг один раз на день, якщо діастолічний артеріальний тиск не падав нижче 90 мм рт. ст. Наприкінці дослідження діастолічний артеріальний тиск знизився нижче 90 мм рт. ст. у всіх пацієнтів, крім чотирьох. Однак у цих чотирьох пацієнтів спостерігалося зниження діастолічного артеріального тиску більш ніж на 20 мм рт. ст. Спостерігалося незначне, але незначне збільшення частоти серцевих скорочень. Запаморочення та слабкість виникли в одного пацієнта, в іншому випадку лікарський засіб добре переносився. Лабораторні аналізи, включаючи ліпіди плазми, проведені на початку та в кінці дослідження, залишилися незмінними.

Стабільна стенокардія, яка вражає значну частину населення, пов'язана з серйозними серцево-судинними подіями, включаючи інфаркт міокарда та серцеву летальність, і являє собою значний фінансовий тягар як для пацієнта, так і для служб охорони здоров'я в усьому світі. Стабільна стенокардія характеризується епізодами тимчасового болю в центральній частині грудної клітки, часто та відтворювано викликаного фізичними вправами, емоціями або іншими формами стресу. Біль у грудях зазвичай зникає після відпочинку та після прийому сублінгвальних нітратів. Встановлено, що ангінальний біль викликається невідповідністю між потребою міокарда в кисні та його постачанням киснем, що призводить до ішемії міокарда. Традиційно вважається, що стабільна стенокардія викликається обструктивною хворобою коронарних артерій. Однак за останні кілька десятиліть накопичилися докази того, що вазомоторні зміни, що відбуваються в місці епікардіальних коронарних артерій та коронарної мікроциркуляції, також можуть спровокувати ішемію міокарда навіть за відсутності стенозу обструктивної коронарної артерії. (Kaski J.C. (2016) Хронічна стабільна стенокардія: історія та епідеміологія).

Ефективність та безпеку амлодипіну, 10 мг, нового антагоніста кальцію тривалої дії, порівнювали з плацебо у 103 пацієнтів зі стабільною стенокардією в багатоцентровому подвійному сліпому перехресному дослідженні. Дослідження складалося з початкового 2-тижневого однотижневого сліпого періоду плацебо, за яким слідував перший 4-тижневий період подвійної сліпої терапії, після чого йшов 1-тижневий період вимивання, а потім другий 4-тижневий подвійний сліпий період після перехресного лікування. Цілодобовий холтерівський електрокардіографічний моніторинг проводився у 12 пацієнтів у трьох центрах. У першому подвійному сліпому періоді амлодипін викликав значно більше збільшення тривалості фізичного навантаження з обмеженням симптомів (амлодипін з 478,5 до 520,6 секунди проти плацебо з 484,6 до 485,2 секунди; зміна +8,8% проти +0,1% відповідно; p = 0,0004) та загальної роботи (амлодипін з 2426 до 2984 секунди проти плацебо з 2505 до 2548 кілопондметрів; зміна +24% проти +1,7% відповідно; p = 0,0006), а також зменшення частоти

нападів стенокардії (з 3 до 1 на тиждень; p = 0,016) та споживання нітрогліцерину (з 2 до 0,5 таблеток/тиждень; p = 0,01) порівняно з плацебо. Холтерівський моніторинг виявив значне зменшення кількості (амлодипін з 4,65 до 2,22 проти плацебо, з 1,84 до 1,54; зміна -52% проти +84% відповідно; p = 0,06), абсолютної загальної площі (амлодипін з 87,66 до 11,43 проти плацебо, з 5,76 до 35,24; зміна -87% проти +513% відповідно; p = 0,02) та тривалості (амлодипін з 12,29 до 2,95 проти 1,66 до 7,74 секунд; зміна -76% проти +367% відповідно; p = 0,008) депресій сегмента ST після лікування амлодипіном порівняно з плацебо. Після перехресного лікування зміни продовжувалися на користь амлодипіну.

Це дослідження було багатоцентровим подвійним сліпим порівнянням антиангінальної ефективності та безпеки амлодипіну та плацебо як додаткової терапії з постійними рекомендованими підтримуючими дозами бета-блокаторів. Пацієнти зі стабільною стенокардією напруги були рандомізовані для отримання плацебо або амлодипіну у початковій дозі 5 мг один раз на день. Дозу амлодипіну коригували до 10 мг на день через 2 тижні, якщо напади стенокардії не припинялися. Антиангінальна ефективність оцінювалася протягом усього дослідження за допомогою щоденників стенокардії, загальних оцінок дослідників та пацієнтів, а також за допомогою велотренувань під час періоду введення плацебо (вихідний рівень) та через 2 та 6 тижнів подвійного сліпого лікування. При аналізі від початку до кінця дослідження час від фізичного навантаження до початку стенокардії збільшився на 13% при застосуванні амлодипіну порівняно з 6% при застосуванні плацебо (p < 0,05). Загальний час фізичного навантаження збільшився на 11% при застосуванні амлодипіну порівняно з 2% при застосуванні плацебо, хоча ця різниця не досягла статистичної значущості. Частота нападів стенокардії та споживання нітрогліцерину були знижені шляхом додавання амлодипіну до лікування бета-блокаторами. Амлодипін у поєднанні з терапією бета-блокаторами добре переносився, з низькою частотою побічних ефектів та відхилень лабораторних показників. Дослідження чітко показало, що додавання амлодипіну до терапії бета-блокаторами у пацієнтів зі стабільною стенокардією добре переносилося та забезпечувало покращену антиангінальну ефективність. (Klein W et al: 1991).

Дифузний або сегментарний спазм коронарних артерій викликає стенокардію Принцметала. Спостерігається зменшення кровопостачання міокарда, що викликає такі симптоми, як біль у грудях. Спазм коронарних артерій може розвинутися в результаті впливу холодної погоди, фізичних навантажень або речовин, що сприяють вазоконстрикції, таких як альфа-агоністи (псевдоефедрин та оксиметазолін). Вживання рекреаційних наркотиків, наприклад, кокаїну, пов'язане з розвитком вазоспастичної стенокардії, особливо при одночасному вживанні з курінням сигарет. Захворюваність або поширеність стенокардії Принцметала досі невідома. Причиною цього є можлива неправильна діагностика або плутанина з іншими станами, які можуть проявлятися тими ж симптомами, тому подальше обстеження не потрібне. Деякі дослідження показують, що японське населення має підвищений ризик розвитку вазоспастичної стенокардії порівняно з європеоїдним населенням. Різниця між японським населенням та європеоїдним населенням полягає в тому, що перше має втричі вищий ризик. Середній вік прояву вазоспастичної стенокардії становить близько п'ятого десятиліття життя. Жінки серед японського населення частіше страждають від вазоспастичної стенокардії. (Rodriguez Ziccardi M. Prinzmetal Angina. Січень 2020 р.). Вазоспастична стенокардія становить близько 2,0% госпіталізацій з клінічною картиною нестабільної стенокардії. Найчастіше вона виникає у дорослому віці (від 50 до 60 років) і демонструє співвідношення 5:1 серед чоловіків і жінок. Куріння є єдиним визнаним фактором ризику; з іншого боку, вживання деяких речовин (наприклад, алкоголю, кокаїну, 5-фторурацилу, суматриптану) може сприяти розвитку вазоспастичної стенокардії. У рідкісних випадках варіантна стенокардія пов'язана із системними вазомоторними розладами, такими як мігрень та феномен Рейно, що свідчить про наявність загального судинного захворювання. (Проф. Гаетано А. Ланца, Вазоспастична стенокардія, стаття з електронного журналу Ради кардіологічної практики Європейського товариства кардіології, том 2).

Антагоністи кальцію блокують надходження кальцію в гладком'язові клітини судин, викликаючи фармакологічну вазодилатацію. Таким чином, не дивно, що ці лікарські засоби ефективні в лікуванні нестабільної стенокардії, яка часто характеризується посиленням

вазомоції та динамічною обструкцією в місці атероматозних бляшок. Ніфедипін, дилтіазем та верапаміл є високо та однаково ефективними у зменшенні болісних та безболісних ішемічних епізодів при варіантній стенокардії Принцметала. У пацієнтів з нестабільною стенокардією, у яких відома або підозрюється значна ішемічна хвороба серця, є виправданим мультифармакологічний підхід до терапії. Ніфедипін, що застосовується з бета-блокаторами, є ефективнішим, ніж ніфедипін як монотерапія. Дилтіазем та верапаміл виявилися ефективними при застосуванні без бета-блокаторів у пацієнтів з нестабільною стенокардією. У багатьох пацієнтів утворення тромбів, а не вазоспазм, є основною патофізіологічною подією, що призводить до прогресування синдрому до інфаркту або раптової летальності. У цих пацієнтів антитромбоцитарна, антитромботична або антитромбоцитарна та антитромботична терапія має першорядне значення для підтримки адекватного коронарного кровотоку. У пацієнтів з нестабільною стенокардією, які не реагують на медикаментозну терапію, спостерігається висока поширеність ексцентричних та множинних коронарних стенозів з високою частотою тромбів. Найкраще на терапію антагоністами кальцію реагують пацієнти з концентричними коронарними стенозами. Таким чином, антагоністи кальцію є високоефективними у зменшенні ішемічних епізодів у пацієнтів зі стенокардією Принцметала та ефективними для терапії нестабільної стенокардії, якщо їх використовувати разом з іншими видами медикаментозного лікування, спрямованого на процеси активації тромбоцитів та утворення тромбів.
Анотація: Передумови/Мета: Блокатори кальцієвих каналів (БКК) є найчастіше призначеними лікарськими засобами для пацієнтів з вазоспастичною стенокардією (ВС). Однак, небагато досліджень порівнювали прогноз пацієнтів з ВС, яким призначені різні БКК. Методи: Ми залучили 2960 пацієнтів, яким проспективно було проведено провокаційний тест в 11 університетських лікарнях Кореї. Ми розділили 1586 пацієнтів, які отримували чотири основні БКК, на дві групи: групу БКК першого покоління (дилтіазем та ніфедипін) та групу БКК другого покоління (амлодипін та бенідипін). Первинною кінцевою точкою був час до настання подій, що включали летальний наслідок від будь-якої причини, гострий коронарний синдром (ГКС) та симптоматичну аритмію, протягом 3-річного спостереження. Ми також порівняли вплив кожного БКК на контроль симптомів стенокардії. Результати: Не було виявлено різниці в первинному результаті між двома групами з кумулятивним рівнем захворюваності 5,4%, 2,9% та людино-місяцевим рівнем захворюваності 2,33 та 1,26 відповідно (коефіцієнт ризику [КР] 0,54; 95% довірчий інтервал [ДІ] від 0,25 до 1,17; p = 0,120, як порівняння з БКК 1-го покоління). Захворюваність на ГКС була значно нижчою в групі БКК 2-го покоління з людино-місяцевим рівнем захворюваності 1,66 проти 0,35 (КР 0,22; 95% ДІ від 0,05 до 0,89; p = 0,034). Застосування бенідипіну показало значно кращий контроль симптомів стенокардії порівняно з дилтіаземом протягом 3 років (КР 0,17; 95% ДІ від 0,09 до 0,32; p < 0,0001 на 3-му році).
Висновки: Групи БКК першого та другого покоління не відрізнялися за частотою виникнення комбінованого результату. Однак рівень захворюваності на ГКС був значно нижчим у користувачів БКК другого покоління.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Амлодипін – антагоніст кальцію (похідне дигідропіридину), який блокує надходження іонів кальцію в міокард та гладкі м'язи скелета.
Механізм антигіпертензивної дії амлодипіну зумовлений прямим релаксуючим впливом на гладкі м'язи судин. Точний механізм антиангінального ефекту амлодипіну чітко не встановлений, проте певну роль відіграють наступні дві дії:
- Амлодипін розширює периферичні артеріоли і, отже, зменшує периферичний опір (післянавантаження). Оскільки серцевий ритм залишається стабільним, це розвантаження серця зменшує споживання енергії міокардом та потребу в кисні.
- Механізм дії амлодипіну, ймовірно, також включає розширення основних коронарних артерій та коронарних артеріол, як у нормальних, так і в ішемічних ділянках. Це розширення збільшує доставку кисню до міокарда у пацієнтів зі спазмом коронарних артерій (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).
У пацієнтів з гіпертензією одноразове щоденне застосування забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску як у положенні лежачи на спині, так і стоячи протягом 24-

годинного інтервалу. Через повільний початок дії гостра гіпотензія малоймовірна. У пацієнтів зі стенокардією одноразове щоденне застосування амлодипіну збільшує загальний час фізичного навантаження, відтерміновує виникнення нападу стенокардії та відтерміновує виникнення інтервалу ST 1 мм. Лікарський засіб зменшує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу в нітрогліцерині.
Амлодипін не пов'язаний з будь-якими побічними метаболічними ефектами або змінами рівня ліпідів крові, і його можна застосовувати пацієнтам з астмою, цукровим діабетом та подагрою.
Блокатори кальцієвих каналів, такі як амлодипін, є ефективним варіантом лікування гіпертензії, оскільки знижують як ризик серцево-судинних подій, так і летальність від усіх причин. Крім того, блокатори кальцієвих каналів можуть мати кращу ефективність у запобіганні інсульту, ніж інші класи антигіпертензивних лікарських засобів, зокрема у пацієнтів старшого та літнього віку з гіпертензією. Значна частина цієї переваги може бути пов'язана з їх сильним зниженням артеріального тиску та їхнім позитивним впливом на варіабельність артеріального тиску порівняно з іншими класами антигіпертензивних лікарських засобів.
Блокатори кальцієвих каналів рекомендуються в кількох міжнародних клінічних рекомендаціях як лікарський засіб першої лінії для лікування гіпертензії, включаючи пацієнтів віком від 55 років. Крім того, нещодавні рекомендації Національного інституту клінічної досконалості (NICE) рекомендують блокатори кальцієвих каналів як лікарський засіб першої лінії вибору для всіх пацієнтів віком від 55 років або африканського походження. Амлодипін показав себе як ефективний антигіпертензивний засіб, що добре переноситься, у пацієнтів старшого віку, і його ефективність не залежить від віку.
Титрування амлодипіну від 5 до 10 мг один раз на день значно знизило як систолічний, так і діастолічний артеріальний тиск у пацієнтів з гіпертензією в обох вікових підгрупах (молодше 55 років проти 55 років і старше). Цільові показники артеріального тиску були безпечно досягнуті приблизно у 40% пацієнтів. Це клінічно значуще, оскільки похилий вік пов'язаний з гіпертензією та підвищеним ризиком нефатальних та фатальних серцево-судинних подій та інсульту.
Роль амлодипіну в полегшенні стабільної стенокардії зумовлена зниженням постнавантаження, що є вторинним через його вазодилататорні та антигіпертензивні властивості. Зниження постнавантаження призводить до зниження потреби міокарда в кисні при будь-якому рівні навантаження, оскільки серцю не потрібно так інтенсивно працювати, щоб перекачувати кров у системний кровотік.
Амлодипін також полегшує стенокардію Принцметала або варіантну стенокардію, блокуючи коронарний спазм та відновлюючи кровотік у коронарних артеріях.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування
Невідомо.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки
Важливі ідентифіковані ризики

Важливий ідентифікований ризик	Гіперчутливість
Серйозність/наслідки	Повідомлялося про легкі, помірні та тяжкі реакції при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів.[1]
Тяжкість і характер ризику	Хоча наразі існує обмежена кількість даних щодо перехресної реактивності БКК, пацієнти з алергією на дигідропіридини (ДГП), здається, добре переносять лікарські засоби, що не є ДГП, і навпаки.[2]
Фонова частота/поширеність	Реакції гіперчутливості до блокаторів кальцієвих каналів (БКК) дигідропіридину трапляються надзвичайно рідко, хоча спорадичні повідомлення про ізольований ангіоневротичний набряк, здається, поступово зростають.[2]

Групи ризику та фактори ризику	Існує дві широкі групи БКК: дигідропіридини (ДГП) (амлодипін, ніфедипін та інші) та не-ДГП (дилтіазем та верапаміл). Серед них дилтіазем має найбільшу схильність викликати широкий спектр шкірних реакцій гіперчутливості, а ДГП – у значно меншій мірі. Хоча їх небагато, повідомлення про випадки ангіоневротичного набряку, пов'язаного з ДГП, все ж існують, і в останні роки їх стає більше.[2]
Передбачуваність	Якщо є підозра на збудника захворювання, що є амлодипін або будь-який інший блокатор кальцієвих каналів, прийом лікарського засобу слід припинити, а потім, за потреби, відновити його, або розпочати альтернативну антигіпертензивну терапію.[3]
Вплив на пацієнта	У літературі повідомляється про реакції на лікарські засоби CD30+, викликані амлодипіном, але механізм їх виникнення недостатньо вивчений. Існує гіпотеза, що лікарський засіб, який він викликає, відіграє певну роль у зменшенні супресорної функції Т-клітин, що призводить до посиленої відповіді Т-хелперів на різні антигени. [3]
Потенційний вплив проблеми безпеки на здоров'я населення	Шкірні реакції гіперчутливості до ліків становлять приблизно 3% госпіталізацій, хоча цей висновок може бути заниженим через варіабельність у проявах, ідентифікації та звітності про шкірні висипання, спричинені ліками.[3]
Джерело даних	Літературне джерело: 1. Monge-Ortega OP, et al. [Delayed Allergic Reaction to Amlodipine With a Positive Lymphocyte Transformation Test]. Rev Alerg Mex. 2017 Oct-Dec;64(4):505-508. PubMed PMID: 29249113. 2. Kuruvilla ME, Sanan N. Amlodipine-induced angioedema: An unusual complication of a common medication. Allergy & Rhinology. 2018 Apr;9:2152656718764139. 3. Gochoco A, Jones E, Soutendijk C, Alpdogan O, Shi W, Sahu J. Amlodipine-induced hypersensitivity reaction mimicking CD30+ mycosis fungoides. JAAD case reports. 2016 Jul;2(4):320.

Важливий ідентифікований ризик	Шок (включаючи кардіогенний шок)
Захворюваність	Блокатори кальцієвих каналів [БКК] є однією з найбільш широко використовуваних груп антигіпертензивних засобів. Амлодипін – це дигідропіридиновий БКК з тривалим періодом напіввиведення (30-58 годин) та великим об'ємом розподілу (21 л/кг). Токсичність спостерігається в дозах, що у 5-10 разів перевищують терапевтичну, та проходить протягом 30-60 хвилин після прийому.[1]
Серйозність/наслідки	Передозування амлодипіном може бути потенційно летальним. Результат можна покращити за допомогою ранньої та агресивної інтенсивної терапії, інотропної підтримки, інфузії кальцію та інших підтримуючих заходів.[2]
Тяжкість і характер ризику	Передозування амлодипіном може бути потенційно летальним через некардіогенний набряк легень,

	рефрактерний шок та гостру ниркову недостатність, а його лікування може бути складним.[2]
Фонова частота/поширеність	БКК є основною причиною (48%) летальності внаслідок передозування лікарськими засобами, що спостерігається в серцево-судинній медицині, а амлодипін є часто призначуваним БКК тривалої дії.[2]
Групи ризику та фактори ризику	Важливо, що у всіх випадках, описаних досі в літературі, інтоксикація БКК була відомою на момент звернення пацієнтів, і медична проблема полягала виключно в терапевтичному підході.[3]
Передбачуваність	Згідно з ІМЗ, амлодипін протипоказаний, і його застосування вимагає обережності у пацієнтів з кардіогенним шоком. Медичні працівники, наприклад, лікарі, фармацевти, медсестри тощо, повинні бути знайомі з показаннями та протипоказаннями до застосування амлодипіну. Порівняно з ніфедипіном та іншими лікарськими засобами класу дигідропіридину, амлодипін має найдовший період напіввиведення – від 30 до 50 годин. Перевагою такого тривалого періоду напіввиведення є можливість приймати його один раз на день. Лікарський засіб може спричинити сильну гіпотензію, тому рекомендується поступово титрувати дозу з початкової низької дози. Для визначення його ефективності необхідне тривале спостереження за пацієнтом. [1]
Вплив на пацієнта	При кардіогенному шоці серце не може ефективно перекачувати кров, і ця ситуація посилюється пригніченням надходження іонів кальцію в серцеві клітини.[1]
Потенційний вплив проблеми безпеки на здоров'я населення	Передозування та токсичність амлодипіну можуть призвести до значної вазодилатації, гіпотензії та рефлекторної тахікардії для компенсації. Тривала системна гіпотензія може прогресувати до шоку та навіть летального наслідку.[1]
Джерело даних	Літературне джерело: 1. Bulsara KG, Cassagnol M. Amlodipine. StatPearls [Internet]. 2020 May 20. 2. Upreti V, Ratheesh VR, Dhull P, Handa A. Shock due to amlodipine overdose. Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine. 2013 Nov;17(6):375. 3. Kapelios CJ, Karamanakos G, Liatis S, Sarafadi M, Polizois M, Papoutsis I, Kokkinos AD. Recurrent episodes of life-threatening vasodilatory shock following unintentional intoxication with amlodipine. Hellenic Journal of Cardiology. 2017 Sep 1;58(5):369-71.

Важливий ідентифікований ризик	Гемодинамічно нестабільна серцева недостатність після гострого інфаркту міокарда
Серйозність/наслідки	Амлодипін не запобігає летальності, але може вплинути на перебіг серцевої недостатності.[1]
Тяжкість і характер ризику	Клінічні дослідження демонстрували вищу частоту периферичних набряків та набряку легень і нижчу частоту

	неконтрольованої гіпертензії та болю в грудях у пацієнтів, які отримували амлодипін.[1]
Фонова частота/поширеність	Протягом останніх 15 років було докладено значних зусиль для оцінки безпеки та ефективності блокаторів кальцієвих каналів (БКК) у лікуванні пацієнтів із хронічною застійною серцевою недостатністю (ХСН). Наявні дослідження надали вагомі докази потенційного негативного впливу антагоністів кальцію першого покоління на пацієнтів із ХСН, що вказує на необхідність великої обережності при застосуванні цих лікарських засобів пацієнтам зі значним пригніченням систолічної функції лівого шлуночка.[2]
Групи ризику та фактори ризику	Наразі немає чіткого пояснення щодо причини шкідливого ефекту, продемонстрованого при застосуванні деяких дигідропіридинів, та контрастної користі, що спостерігається при застосуванні амлодипіну.[2]
Передбачуваність	Згідно з ІМЗ, лікарський засіб необхідно застосовувати з обережністю при неішемічній хронічній серцевій недостатності (функціональний клас NYHA III-IV)
Вплив на пацієнта	Антагоністи кальцієвих каналів дигідропіридину, такі як ніфедипін, мають як негативний інотропний, так і вазодилатаційний ефект, блокуючи трансмембранний приплив іонів кальцію в гладкі м'язи серця та судин.[1]
Потенційний вплив проблеми безпеки на здоров'я населення	Нещодавно завершене дослідження PRAISE надало обнадійливий сигнал щодо потенційної ролі БКК у лікуванні хронічної серцевої недостатності. Це проспективне масштабне дослідження продемонструвало безпеку амлодипіну, похідного дигідропіридину тривалої дії, при застосуванні у пацієнтів із серцевою недостатністю, спричиненою ішемічною хворобою серця. Крім того, це дослідження продемонструвало суттєве зниження летальності у пацієнтів із ХСН, спричиненою неішемічною кардіоміопатією, та надало вагомі свідчення про потенційну терапевтичну користь амлодипіну при додаванні до стандартної терапії ХСН у цій групі пацієнтів.[2]
Джерело даних	Літературне джерело: 1. R. Page, C. O'Bryant, D Cheng et al. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure. Circulation. 2016;134:e32–e69 2. Elkayam U. Calcium channel blockers in heart failure. Cardiology. 1998;89(Suppl. 1):38-46.

Важливі потенційні ризики

Важливий потенційний ризик	Зниження ефективності при застосуванні з індукторами CYP3A4
Серйозність/наслідки	Лікарська взаємодія, що впливає на активність CYP, може спричинити серйозні проблеми у пацієнтів, які проходять лікування кількома лікарськими засобами або вживають певні продукти харчування: отримане пригнічення ферментів може збільшити ризик побічних реакцій або знизити ефективність проліків. Повідомляється, що амлодипін знижує активність різних цитохромів P450, включаючи CYP1A1, CYP3A4, CYP2B6 та CYP2C9.[1]
Тяжкість і характер ризику	Дигідропіридинові блокатори кальцію (БКК) є можливими інгібіторами ферменту CYP3A4, і нікардипін виявився

	найсильнішим інгібітором CYP3A4, за ним йдуть лерканідипін, цилінідипін, німодипін та амлодипін (Bernard et al., 2014). Одночасне застосування дигідропіридинових БКК та субстратів CYP3A4 може збільшити ризик токсичності субстратів CYP3A4.[2]
Фонова частота/поширеність	За оцінками, поширеність госпіталізацій, пов'язаних із побічними реакціями на лікарські засоби (ПРЛЗ), становила близько 3,3%, а лікарська взаємодія становила 49% цих госпіталізацій.[2]
Групи ризику та фактори ризику	Такі лікарські засоби, як рифампіцин, фенітоїн, та протиепілептичні лікарські засоби, такі як карбамазепін та фенобарбітал, були ідентифіковані як індуктори ферментів CYP, включаючи CYP3A4.[2]
Передбачуваність	Лікарі, що виписують рецепти, та фармацевти повинні знати про побічну лікарську взаємодію дигідропіридинових блокаторів кальцієвих канальців (БКК) для запобігання несприятливим наслідкам. Крім того, оскільки очікується, що антигіпертензивна ефективність БККК дигідропіридинової групи зменшується під впливом рифампіцину, слід контролювати артеріальний тиск пацієнтів, які отримують цю комбінацію лікарських засобів, або ж пацієнтам з гіпертензією, а також туберкульозом слід застосовувати інші антигіпертензивні лікарські засоби, на які не впливає рифампіцин.[2]
Вплив на пацієнта	Повідомляється, що такі лікарські засоби, як рифампіцин, фенітоїн та інші протиепілептичні засоби, включаючи карбамазепін та фенобарбітал, знижують біодоступність дигідропіридинових блокаторів кальцію, що може знизити терапевтичну ефективність.[2]
Потенційний вплив проблеми безпеки на здоров'я населення	Амлодипін значною мірою метаболізується в печінці через цитохром P450 3A4/5. CYP3A4 є основним фактором дегідрування амлодипіну. Концентрація цього лікарського засобу в плазмі залежить від швидкості метаболізму, яка, у свою чергу, залежить від активності ізоферментів цитохрому, що метаболізують лікарський засіб. Тому зміни активності CYP3A4 та CYP3A5 можуть призвести до змін ефективності та переносимості амлодипіну.[3]
Джерело даних	Літературне джерело: 1. Krasulova K, Holas O, Anzenbacher P. Influence of amlodipine enantiomers on human microsomal cytochromes P450: stereoselective time-dependent inhibition of CYP3A enzyme activity. Molecules. 2017 Nov;22(11):1879. 2. Pakkir Maideen, Naina Mohamed. (2019). Drug Interactions of Dihydropyridine Calcium Channel Blockers (CCBs) involving CYP3A4 Enzymes. The European journal of medicine. 7. 106-113. 10.13187/ejm.2019.2.106. 3. Dorofeeva MN, Shikh EV, Sizova ZM, Tarasenko AV, Denisenko NP, Smirnov VV, Ryzhikova KA, Sozaeva ZA, Grishina EA, Sychev DA. Antihypertensive Effect Of Amlodipine In Co-Administration With Omeprazole In Patients With Hypertension And Acid-Related

	Disorders: Cytochrome P450-Associated Aspects. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2019;12:329.

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки
Цей лікарський засіб не має додаткових заходів мінімізації ризиків. Усі лікарські засоби мають інструкцію для медичного застосування лікарського засобу, яка надає лікарям, фармацевтам та іншим медичним працівникам детальну інформацію про те, як використовувати лікарський засіб, ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Заходи, зазначені в цих документах, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.
Цей лікарський засіб не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

Проблема безпеки непрофесійною/доступною мовою (медичний термін)
Не застосовно.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)
Відсутній новий план розвитку.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками
Основні зміни до Плану управління ризиками з часом.

Версія	**Дата**	**Проблема безпеки**	**Коментар**
Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно	Не застосовно