

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

Амлодипін-Тева

(Amlodipine-Teva)

Склад:

діюча речовина: амлодипін;

1 таблетка містить амлодипіну 5 мг або 10 мг (у вигляді амлодипіну бесилату);

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: круглі білі таблетки, діаметром 8 мм, злегка вигнуті, з лінією розлому та тисненням «A5» з одного боку та злегка випуклі, гладкі з іншого боку;

таблетки по 10 мг: круглі білі таблетки, діаметром 11 мм, злегка вигнуті, з лінією розлому та тисненням «A10» з одного боку та злегка випуклі, гладкі з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину. Амлодипін. Код АТХ C08C A01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Амлодипін – антагоніст кальцію (похідне дигідропіридину), що блокує трансмембранне надходження іонів кальцію до гладких м'язів міокарда та судин.

Механізм гіпотензивної дії амлодипіну зумовлений безпосередньою розслаблюючою дією на гладкі м'язи судин. Точний механізм антиангінального ефекту амлодипіну остаточно не визначений, однак амлодипін зменшує загальне ішемічне навантаження за рахунок нижчезазначених ефектів.

Амлодипін розширює периферичні артеріоли і, таким чином, знижує загальний периферичний

опір (постнавантаження). Оскільки частота серцевих скорочень не змінюється, зниження навантаження на серце призводить до зменшення споживання енергії та потреби міокарда в кисні.

Розширення головних коронарних артерій та коронарних артеріол (нормальних та ішемізованих), підвищує насиченість міокарда киснем у пацієнтів зі спазмом коронарних артерій (стенокардія Принцметала або варіантна стенокардія).

Клінічна ефективність та безпека.

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією застосування препарату 1 раз на добу забезпечує клінічно значуще зниження артеріального тиску протягом 24 годин у положенні як лежачи, так і стоячи. Через повільний початок дії амлодипіну гостра артеріальна гіпотензія зазвичай не спостерігається.

У пацієнтів зі стенокардією при застосуванні однієї добової дози препарату збільшується загальний час фізичного навантаження, час до початку стенокардії і час до досягнення 1 мм депресії сегмента ST. Препарат знижує частоту нападів стенокардії та зменшує потребу у застосуванні нітрогліцерину.

Амлодипін не асоціюється з будь-якими побічними метаболічними ефектами чи змінами рівня ліпідів у плазмі крові, його можна застосовуватися пацієнтам із астмою, цукровим діабетом та подагрою.

Фармакокінетика.

Всмоктування/розподіл.

Після перорального застосування в терапевтичних дозах амлодипін добре абсорбується з досягненням максимальної концентрації у плазмі крові (C_{max}) протягом 6–12 годин після прийому дози. Абсолютна біодоступність незміненої молекули становить приблизно 64–80 %. Об'єм розподілу становить приблизно 21 л/кг, константа дисоціації кислоти (pKa) амлодипіну становить 8,6. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що зв'язування амлодипіну з білками плазми крові становить приблизно 97,5 %.

Одночасне вживання їжі не впливає на біодоступність амлодипіну.

Метаболізм/виведення.

Кінцевий період напіввиведення із плазми крові становить приблизно 35–50 годин і відповідає дозуванню 1 раз на добу. Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається після 7–8 днів систематичного застосування препарату. Амлодипін головним чином метаболізується в печінці з утворенням неактивних метаболітів. Приблизно 60 % введеної дози виводиться зі сечею, приблизно 10 % з яких становить амлодипін у незміненому вигляді.

Пацієнти літнього віку.

Час досягнення рівноважних концентрацій амлодипіну в плазмі крові подібний у пацієнтів літнього віку та у молодших пацієнтів. Кліренс амлодипіну зазвичай дещо знижений, що у пацієнтів літнього віку призводить до збільшення площі під кривою «концентрація/час» (AUC) та періоду напіввиведення препарату. Підвищення показників AUC та періоду напіввиведення у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю відповідало віковим особливостям досліджуваної групи пацієнтів.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Амлодипін екстенсивно біотрансформується до неактивних метаболітів. 10 % амлодипіну виділяється у незміненому вигляді зі сечею. Концентрація амлодипіну у плазмі крові не корелює зі ступенем порушення функцій нирок. Пацієнтам із порушеннями функції нирок можна застосовувати звичайні дози амлодипіну. Амлодипін не виводиться шляхом діалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Інформація щодо застосування амлодипіну пацієнтам із порушеннями функції печінки дуже обмежена. У пацієнтів із печінковою недостатністю кліренс амлодипіну знижений, що призводить до збільшення тривалості періоду напіввиведення та до збільшення AUC приблизно на 40-60 %.

Діти.

Популяційне дослідження фармакокінетики проводилося за участю 74 дітей з артеріальною гіпертензією віком від 12 до 17 років (також 34 пацієнти віком від 6 до 12 років та 28 пацієнтів віком від 13 до 17 років), які застосовували амлодипін у дозах 1,25-20 мг на добу за 1 або 2 прийоми. Зазвичай при пероральному застосуванні кліренс (CL/F) у дітей 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 обмежена.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Артеріальна гіпертензія.
- Хронічна стабільна стенокардія.
- Вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала).

Протипоказання.

- Відома підвищена чутливість до дигідропіридинів, амлодипіну чи 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 взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на амлодипін.

Наявні дані щодо безпеки застосування амлодипіну з тіазидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами, інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), нітратами пролонгованої дії, сублінгвальною формою нітрогліцерину, нестероїдними протизапальними лікарськими засобами (НПЗЗ), антибіотиками, пероральними гіпоглікемічними лікарськими засобами.

Дані досліджень *in vitro* 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 чи помірної дії (інгібітори протеаз, азольні протигрибкові засоби, макроліди, такі як еритроміцин чи кларитроміцин, верапаміл або дилтіазем) може призвести до значущого підвищення експозиції амлодипіну та підвищити ризик виникнення гіпотензії. Клінічне значення таких змін може бути більш вираженим у пацієнтів літнього віку. Може бути необхідним клінічне спостереження за станом пацієнта та підбір дози.

Кларитроміцин є інгібітором CYP3A4. У пацієнтів, які одночасно отримують кларитроміцин та амлодипін, підвищується ризик артеріальної гіпотензії. При комбінованій терапії амлодипіном та кларитроміцином рекомендується забезпечити ретельний нагляд за станом пацієнтів.

Не рекомендується одночасно застосовувати амлодипін та грейпфрути або грейпфрутовий сік, оскільки у деяких пацієнтів біодоступність амлодипіну може підвищуватись, що, зі свого боку, призводить до посилення гіпотензивної дії.

Індуктори CYP3A4.

Концентрація амлодипіну в плазмі крові може коливатися після одночасного застосування відомих індукторів CYP3A4. Тому слід проводити моніторинг артеріального тиску і корекцію дози з урахуванням одночасного прийому цих лікарських засобів як впродовж, так і після супутнього лікування, особливо це стосується сильних індукторів CYP3A4 (наприклад, рифампіцину, звіробоя звичайного).

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, потрібен регулярний моніторинг рівнів такролімусу в крові та, у разі необхідності, корекція дозування такролімусу.

Інгібітори мішені рапаміцину у ссавців (mTOR).

Такі mTOR-інгібітори, як сиролімус, темсиролімус і еверолімус, є субстратами CYP3A. Амлодипін є слабким інгібітором CYP3A. При одночасному застосуванні амлодипіну з mTOR-інгібіторами він може посилювати дію останніх.

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, знизити дозу циклоспорину.

Симвастатин.

Одночасне застосування багаторазових доз амлодипіну (10 мг) та симвастатину в дозі 80 мг призводило до збільшення експозиції симвастатину на 77 % порівняно зі застосуванням лише симвастатину. Для пацієнтів, які застосовують амлодипін, дозу симвастатину слід обмежити до 20 мг на добу.

Силденафіл.

Одноразовий прийом 100 мг силденафілу пацієнтами з есенціальною гіпертензією не впливав на фармакокінетику амлодипіну. При одночасному застосуванні амлодипіну та силденафілу кожен із препаратів виявляв гіпотензивний ефект незалежно від іншого.

Інші лікарські засоби.

Клінічні дослідження взаємодії 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 впливало на фармакокінетику амлодипіну.

Сумісне застосування препаратів алюмінію/магнію (антацидів) із разовою дозою амлодипіну не мало суттєвого впливу на фармакокінетику амлодипіну.

Лабораторні тести.

Невідомо, чи впливає амлодипін на результати лабораторних тестів.

Особливості застосування.

Безпека та ефективність застосування амлодипіну при гіпертонічному кризі не оцінювалися.

Пацієнти зі серцевою недостатністю.

Даній категорії пацієнтів амлодипін слід застосовувати з обережністю. У процесі довготривалого плацебо-контрольованого дослідження у пацієнтів зі серцевою недостатністю тяжкого ступеня (III-IV функціональний клас за NYHA) при застосуванні амлодипіну частота випадків розвитку набряку легень була вищою порівняно зі застосуванням плацебо. Пацієнтам зі застійною серцевою недостатністю блокатори кальцієвих каналів, включаючи амлодипін, слід застосовувати з обережністю, оскільки вони можуть підвищувати ризик серцево-судинних подій та летальних випадків у майбутньому.

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

Період напіввиведення амлодипіну та параметри AUC вищі у пацієнтів із порушеннями функції печінки; рекомендацій стосовно доз препарату немає. Тому даній категорії пацієнтів потрібно розпочинати застосування препарату із найнижчої дози. Слід бути обережними як на початку застосування препарату, так і під час збільшення дози. Пацієнтам із тяжкою печінковою недостатністю може бути необхідним повільний підбір дози та ретельний нагляд за станом пацієнта.

Пацієнти із порушеннями функції нирок.

Даній категорії пацієнтів слід застосовувати звичайні дози препарату. Концентрація амлодипіну у плазмі крові не корелює зі ступенем порушення функції нирок. Амлодипін не видаляється шляхом діалізу.

Амлодипін не впливає на результати лабораторних досліджень.

Пацієнти літнього віку.

Збільшувати дозу препарату даній категорії пацієнтів слід з обережністю.

Інше.

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.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) в 1 таблетці, тобто практично є вільним від натрію.

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 вагітної та плода.

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

Період годування груддю.

Амлодипін виділяється у грудне молоко людини. Співвідношення дози, отриманої новонародженим від матері, у міжквартильному діапазоні оцінюють як 3–7 %, максимум 15 %. Дія амлодипіну на немовлят невідома. При прийнятті рішення про продовження годування груддю або про застосування амлодипіну необхідно оцінювати користь годування груддю для дитини та користь від застосування препарату для матері.

Фертильність.

Повідомлялося про оборотні біохімічні зміни головки сперматозоїда у деяких пацієнтів при застосуванні блокаторів кальцієвих каналів. Клінічної інформації щодо потенційного впливу амлодипіну на фертильність недостатньо. В одному дослідженні спостерігалася погіршення фертильності у самців щурів.

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

Амлодипін може мати 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 обережними, особливо на початку терапії.

Спосіб застосування та дози.

Для перорального прийому. Таблетку можна поділити на однакові дози.

У разі, якщо лікарем призначено приймати $\frac{1}{2}$ (половину) таблетки щодня, не слід використовувати будь-які пристрої для поділу таблетки. Необхідно скористатись наступною інструкцією:

- покласти таблетку на рівну тверду поверхню (наприклад, стіл або стільницю) тисненням вверх;
- розламати таблетку, натискаючи вказівними пальцями обох рук уздовж лінії розлому.



Дорослі.

Для лікування артеріальної гіпертензії та стенокардії звичайна початкова доза амлодипіну становить 5 мг 1 раз на добу. Залежно від реакції пацієнта на терапію дозу можна збільшити до

максимальної дози, що становить 10 мг 1 раз на добу.

Пацієнтам зі стенокардією препарат можна застосовувати як монотерапію чи у комбінації з іншими антиангінальними лікарськими засобами при резистентності до нітратів та/або адекватних доз бета-блокаторів.

Є досвід застосування препарату у комбінації з тіазидними діуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами або інгібіторами АПФ пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Немає необхідності у підборі дози препарату при одночасному застосуванні з тіазидними діуретиками, бета-блокаторами та інгібіторами АПФ.

Діти віком від 6 років з артеріальною гіпертензією.

Рекомендована початкова доза амлодипіну для цієї категорії пацієнтів 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 на добу. Застосування препарату у дозах вище 5 мг для даної категорії пацієнтів не досліджували.

Пацієнти літнього віку.

При застосуванні у подібних дозах, амлодипін однаково задовільно переноситься пацієнтами літнього віку й молодшими пацієнтами. Пацієнтам літнього віку рекомендується призначати звичайні дози препарату, проте підвищувати дозу слід з обережністю.

Пацієнти з порушеннями функції нирок.

Рекомендується застосовувати звичайні дози препарату, оскільки концентрація амлодипіну у плазмі крові не пов'язана зі ступенем тяжкості ниркової недостатності. Амлодипін не виводиться шляхом діалізу.

Пацієнти з порушеннями функції печінки.

Дози препарату для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки від легкого до помірного ступеня не встановлені, тому підбір дози слід проводити з обережністю та починати застосування препарату із найнижчої дози (див. розділи «Фармакологічні властивості. Фармакокінетика» і «Особливості застосування»). Фармакокінетику амлодипіну не досліджували у пацієнтів із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня. Пацієнтам із порушеннями функції печінки тяжкого ступеня застосування амлодипіну слід починати із найнижчої дози, поступово збільшуючи її.

Діти.

Препарат можна застосовувати дітям віком від 6 років.

Невідомо, як впливає амлодипін на артеріальний тиск у пацієнтів віком до 6 років.

Передозування.

Досвід навмисного передозування препарату обмежений.

Симптоми: наявна інформація дає підстави вважати, що значне передозування амлодипіном призведе до надмірної периферичної вазодилатації та, можливо, до рефлекторної тахікардії. Повідомлялося про розвиток значної та, можливо, тривалої системної артеріальної гіпотензії, включаючи шок із летальним наслідком.

Рідко повідомлялося про некардіогенний набряк легенів як наслідок передозування амлодипіну, який може проявлятися відстроченим початком (через 24–48 годин після прийому) і потребує штучної вентиляції легень. Ранні реанімаційні заходи (включаючи перевантаження рідиною) для підтримки перфузії та серцевого викиду можуть бути провокуючими факторами.

Лікування: клінічно значуща артеріальна гіпотензія, зумовлена передозуванням амлодипіну, вимагає активної підтримки діяльності серцево-судинної системи, зокрема частого моніторингу функцій серця та дихання, надання пацієнту горизонтального положення, підняття нижніх кінцівок, моніторингу об'єму циркулюючої рідини та сечовиділення.

Для відновлення тону судин та артеріального тиску можна застосувати судинозвужувальні препарати, упевнившись у відсутності протипоказань до їх застосування. Застосування кальцію глюконату внутрішньовенно може бути корисним для нівелювання ефектів блокади кальцієвих каналів.

У деяких випадках може бути корисним промивання шлунка. Застосування активованого вугілля здоровим добровольцям протягом 2-х годин після введення 10 мг амлодипіну значно зменшило рівень його всмоктування.

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

Побічні реакції.

При застосуванні амлодипіну найчастіше повідомлялося про такі побічні реакції, як: сонливість, запаморочення, головний біль, посилене серцебиття, припливи крові, біль у черевній порожнині, нудота, набряки гомілок, набряки та втомлюваність. Під час лікування амлодипіном повідомляли про побічні реакції, що мали нижченаведену частоту: дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($< 1/10000$); частота невідома (не може бути встановлена виходячи з наявних даних).

У кожній групі частоти побічні реакції викладені в порядку зменшення тяжкості.

З боку крові та лімфатичної системи: дуже рідко – лейкоцитопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: дуже рідко – алергічні реакції.

Порушення 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; частота невідома – екстрапірамідні розлади.

З боку органів зору: часто – порушення зору (включаючи диплопію).

З боку органів слуху та лабіринту: нечасто – дзвін у вухах.

З боку серцево-судинної системи: часто – посилене серцебиття, припливи; нечасто – аритмія (включаючи брадикардію, шлуночкову тахікардію та мерехтіння передсердь), артеріальна гіпотензія; дуже рідко – інфаркт міокарда, васкуліт.

З боку дихальної системи: 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, висипання, екзантема, кропив'янка; дуже рідко – ангіоневротичний набряк, мультиформна еритема, ексfolіативний дерматит, синдром Стівенса – Джонсона, набряк Квінке, фоточутливість; частота невідома – токсичний епідермальний некроліз.

З боку скелетно-м'язової та сполучної тканин: часто – набряк 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: дуже часто – набряки; часто – втомлюваність, астенія; нечасто – біль у грудях, біль, нездужання.

Дослідження: нечасто – збільшення або зменшення маси тіла.

Повідомлялося про виняткові випадки розвитку екстрапірамідного синдрому.

Діти.

Профіль побічних реакцій був подібний до тих, що спостерігалися у дорослих. 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.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції. Про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності препарату слід повідомляти за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua/>.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці. Зберігати блістер у картонній коробці. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 3 або 9 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ Фармацевтичний завод Тева.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Дільниця 1; Н-4042 Дебрецен, вул. Паллагі 13, Угорщина.