

3873 - 2019

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА



1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нормодипин, 5 мг, таблетки.

Нормодипин 10 мг, таблетки.



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амлодипин.

Нормодипин, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг амлодипина (в виде 6,944 мг амлодипина безилата).

Нормодипин, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг амлодипина (в виде 13,889 мг амлодипина безилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Нормодипин, 5 мг, таблетки

Белые или почти белые двояковыпуклые таблетки продолговато-округлой формы с гравировкой «5» на одной стороне.

Нормодипин, 10 мг, таблетки

Белые или почти белые двояковыпуклые таблетки продолговато-округлой формы с гравировкой «10» на одной стороне, и риской на другой.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Нормодипин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- Артериальная гипертензия.
- Хроническая стабильная стенокардия.
- Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Как при гипертонии, так и при стенокардии обычная начальная доза составляет 5 мг один раз в день. В зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение, эта доза может быть увеличена до максимальной дозы 10 мг в день.

У пациентов, страдающих артериальной гипертензией, Нормодипин применяется в комбинации с тиазидным диуретиком, альфа-блокатором, бета-блокатором или ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). У пациентов, страдающих стенокардией и не отвечающих на лечение нитратами и/или адекватными дозами бета-блокаторов, Нормодипин можно использовать как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими антиангинальными средствами.

При одновременном назначении препарата Нормодипин с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами и ингибиторами АПФ коррекции дозы не требуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При применении в аналогичных дозах Нормодипин одинаково хорошо переносится как молодыми, так и пожилыми пациентами. Пожилым пациентам рекомендована обычная схема лечения, однако увеличение дозы следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.4, 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек, поэтому этим пациентам рекомендовано применение обычных доз. Амлодипин не выводится с помощью гемодиализа.

Пациенты с нарушением функции печени

Рекомендованные дозы для пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени не установлены. Подбор дозы следует проводить с осторожностью, лечение следует начинать с наименьшей рекомендованной дозы (см. разделы 4.4, 5.2). Фармакокинетика амлодипина у лиц с тяжелым нарушением функции печени не изучалась. Лечение пациентов с тяжелым нарушением функции печени следует начинать с минимальной дозы амлодипина, титрование дозы следует проводить постепенно.

Дети

Дети и подростки в возрасте от 6 до 17 лет, страдающие артериальной гипертензией

Рекомендованная начальная доза для лечения артериальной гипертензии у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет составляет 2,5 мг в день; если после 4 недель применения препарата не удалось добиться контроля над артериальным давлением, доза может быть увеличена до 5 мг в день. Применение доз, превышающих 5 мг в день для лечения пациентов детского возраста, не было изучено (см. разделы 5.1, 5.2).

Этот лекарственный препарат не производится в дозировке 2,5 мг, поэтому не может применяться у детей в возрасте от 6 до 17 лет, так как не может обеспечить дозирование 2,5 мг.

3873 - 2019



Дети в возрасте до 6 лет

Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь, один раз в сутки в одно и то же время, независимо от приема пищи, запивая необходимым количеством воды.

Таблетка препарата Нормодипин 10 мг может быть разделена на равные дозы.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Выраженная артериальная гипотензия.
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выходного тракта левого желудочка (например, выраженный аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после острого инфаркта миокарда.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Сердечная недостаточность

В ходе проведения длительных, плацебо контролируемых клинических исследований с участием пациентов с сердечной недостаточностью (III-IV функциональный класс по классификации NYHA) было установлено, что в группе, получавшей амлодипин, по сравнению с группой плацебо увеличилось количество случаев отека легких, но это не было связано с ухудшением сердечной недостаточности (см. раздел 5.1). Блокаторы «медленных» кальциевых каналов, включая амлодипин, следует с осторожностью применять для лечения пациентов с застойной сердечной недостаточностью, так как они увеличивают риск возникновения сердечнососудистых осложнений и процент летальных исходов.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и значения AUC увеличиваются, рекомендованные дозы для таких пациентов не установлены. Лечение амлодипином следует начинать с минимальных доз. При первичном назначении лечения и при повышении дозы следует соблюдать осторожность. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени титрование дозы должно проводиться при тщательном наблюдении врача.

Пожилые пациенты

Повышение дозы у пожилых пациентов следует проводить с осторожностью (см. разделы 4.2, 5.2).

Нарушение функции почек

В этой группе пациентов амлодипин можно применять в обычных дозах. Изменения концентрации амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится с помощью гемодиализа.

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, поэтому его можно отнести к препаратам, «не содержащим натрий».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на амлодипин

Ингибиторы CYP3A4

Одновременное применение амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами CYP3A4 (ингибиторы протеазы, противогрибковые препараты группы азолов, макролиды, например, эритромицин или кларитромицин, верапамил или дилтиазем) может привести к существенному увеличению концентрации амлодипина, что может повысить риск гипотензии. Клинические проявления указанных фармакокинетических отклонений могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В этой связи может потребоваться мониторинг клинического состояния и коррекция дозы.

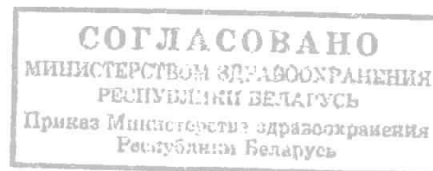
Кларитромицин является ингибитором CYP3A4. Существует повышенный риск гипотензии у пациентов, принимающих кларитромицин и амлодипин. Рекомендуется строгое наблюдение за пациентами, у которых амлодипин назначается одновременно с кларитромицином.

Индукторы CYP3A4

При одновременном применении с известными индукторами CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может изменяться. Поэтому следует контролировать артериальное давление и учитывать возможность регулирования дозы как во время, так и после сопутствующего лечения, особенно сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицин, препараты Зверобоя продырявленного [*Hypericum perforatum*]).

Одновременное применение амлодипина и употребление *грейпфрутов* или *грейпфрутового сока* не рекомендуется, так как это может привести к повышению биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может усилить гипотензивный эффект.

ОН ВЕ
3873 - 2019



Дантролен (инфузии)

У лабораторных животных были отмечены случаи фибрилляции желудочков и сердечно-сосудистой недостаточности, сопровождавшиеся гиперкалиемией, с летальным исходом и коллапсом на фоне применения верапамила и внутривенного введения дантролена. Вследствие риска развития гиперкалиемии следует избегать одновременного применения дантролена и блокаторов «медленных» кальциевых каналов, в том числе амлодипина, у пациентов, подверженных злокачественной гипертермии, а также при лечении злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Амлодипин усиливает гипотензивное действие других препаратов, обладающих антигипертензивным действием и используемых для снижения артериального давления.

Такролимус

Совместное применение такролимуса и амлодипина может привести к повышению концентрации такролимуса в крови; механизм такого взаимодействия до конца не изучен. Во избежание токсического действия такролимуса следует контролировать концентрацию такролимуса в крови в ходе терапии амлодипином и при необходимости корректировать дозу такролимуса.

Ингибиторы мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR - Mammalian Target of Rapamycin)

Ингибиторы mTOR (сиролимус, темсиролимус и эверолимус) являются субстратами для CYP3A. Амлодипин является слабым ингибитором CYP3A. При совместном применении с ингибиторами mTOR амлодипин может усиливать их действие.

Циклоспорин

На данный момент не было проведено исследований по изучению взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или других популяций, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдалось повышение концентраций циклоспорина в крови (в среднем на 0%-40%). В связи с этим у таких пациентов следует контролировать концентрацию циклоспорина в крови в ходе терапии амлодипином и при необходимости уменьшить дозу циклоспорина.

Симвастатин

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг с симвастатином в дозе 80 мг приводило к увеличению концентрации симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. По этой причине рекомендуется ограничить дозу симвастатина у пациентов, принимающих амлодипин, до 20 мг в день.

В ходе клинических исследований лекарственных взаимодействий амлодипин не оказывал



влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина или циклоспорина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения амлодипина для лечения беременных женщин не установлена.

Исследования, проводившиеся на животных, свидетельствуют о том, что в высоких дозах препарат обладает токсическим воздействием на репродуктивную функцию.

Применение в период беременности рекомендуется только в случае отсутствия более безопасной альтернативы, или если заболевание матери представляет для матери и плода большую опасность, чем лечение.

Лактация

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля препарата в материнском молоке, поступающая младенцу, оценивается в интервальном диапазоне от 3 – 7 %, максимально 15 %. Влияние амлодипина на младенцев неизвестно. При принятии решения о продолжении/прекращении грудного вскармливания или продолжении/отмене терапии амлодипином необходимо учитывать пользу грудного вскармливания для ребенка и пользу от применения амлодипина для матери.

Фертильность

Сообщалось о том, что у некоторых пациентов, получающих блокаторы «медленных» кальциевых каналов, наблюдались обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов. Клинических данных в отношении возможного воздействия амлодипина на фертильность недостаточно. В ходе одного исследования на крысах было обнаружено, что препарат влияет на фертильность самцов.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Амлодипин может оказывать некоторое влияние на способность управлять автомобилем и механизмами. Если у пациента, принимающего амлодипин, отмечается головокружение, головная боль, усталость или тошнота, это может оказать влияние на скорость и качество реакции. Рекомендуется соблюдать осторожность на начальном этапе лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее часто в период лечения наблюдались следующие побочные реакции: сонливость, головокружение, головная боль, усиленное сердцебиение, приливы, боль в животе, тошнота, отек лодыжек, отек и усталость.

Табличный перечень побочных реакций

3873 - 2019

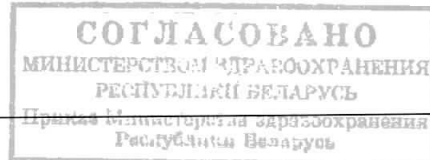
СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

При лечении амлодипином отмечались следующие побочные реакции, их частота определена с использованием следующих обозначений: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкопения, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Очень редко	Аллергические реакции
Нарушения метаболизма и питания	Очень редко	Гипергликемия
Психические нарушения	Нечасто	Депрессия, изменения настроения (включая тревожность), бессонница
	Редко	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения)
	Нечасто	Тремор, дисгевзия, обморок, гипестезия, парестезия
	Очень редко	Повышение мышечного тонуса, периферическая нейропатия
	Частота неизвестна	Экстрапирамидные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Нарушения зрения (включая диплопию)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Шум в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Учащенное сердцебиение
	Нечасто	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)
	Очень редко	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны	Часто	«Приливы»

сосудов	Нечасто	Артериальная гипотензия
	Очень редко	Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Часто	Диспноэ
	Нечасто	Кашель, ринит
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение ритма дефекации (включая диарею и запор)
	Нечасто	Рвота, сухость во рту
	Очень редко	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит, желтуха, повышение активности печеночных трансаминаз*
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Алопеция, пурпура, изменение цвета кожных покровов, гипергидроз, зуд, сыпь, экзантема, крапивница
	Очень редко	Ангioneвротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фотосенсибилизация
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Отек лодыжек, судороги в мышцах
	Нечасто	Артралгия, миалгия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушения мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание
Нарушения со стороны репродуктивной системы и	Нечасто	Импотенция, гинекомастия

3873 - 2019



молочных желез		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Отеки
	Часто	Усталость, астения
	Нечасто	Боль в груди, боль, недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Увеличение массы тела, уменьшение массы тела

*как правило, сопровождается холестазом

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщений о нежелательных реакциях:

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон отдела фармаконадзора: +375(17) 242-00-29; факс: +375(17) 242-00-29

Эл. почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

<https://rceth.by>

4.9. Передозировка

Опыт преднамеренной передозировки препарата у человека ограничен.

Симптомы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что значительная передозировка может привести к чрезмерной периферической вазодилатации с возможным развитием рефлекторной тахикардии. Описаны случаи выраженной и стойкой артериальной гипотензии, в том числе с развитием шока и летального исхода.

В редких случаях сообщалось о некардиогенном отеке легких как следствии передозировки амлодипина, который может проявляться с отсроченным началом (через 24-48 часов после приема) и требовать проведения искусственной вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузку жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение

При клинически значимой артериальной гипотензии, вызванной передозировкой амлодипина, требуется проведение активных мероприятий, направленных на поддержание функции сердечно-сосудистой системы, включая приведение нижних конечностей в

приподнятое положение, мониторинг показателей работы сердца и легких, контроль объема циркулирующей крови и диуреза.

Для восстановления тонуса сосудов и нормализации артериального давления, при отсутствии противопоказаний, возможно применение сосудосуживающих препаратов. Для устранения последствий блокады кальциевых каналов вводят глюконат кальция внутривенно.

В некоторых случаях может быть эффективным промывание желудка. Назначение активированного угля здоровым добровольцам сразу или в течение 2 ч после приема амлодипина в дозе 10 мг приводило к значительному снижению всасывания препарата. Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками сыворотки крови - гемодиализ малоэффективен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. Производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA01

Механизм действия, фармакодинамические эффекты

Являясь производным дигидропиридина, амлодипин ингибирует трансмембранный переход ионов кальция (блокатор «медленных» кальциевых каналов, или антагонист ионов кальция), а также блокирует трансмембранный ток ионов кальция в гладкомышечные клетки миокарда и сосудов.

Механизм гипотензивного действия амлодипина обусловлен прямым расслабляющим действием на гладкие мышцы сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, однако антиишемическое действие амлодипина происходит по следующим двум путям:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (постнагрузку), на преодоление которого затрачивается работа сердца. Поскольку частота сердечных сокращений не изменяется, уменьшение нагрузки на сердце снижает потребление энергии и потребность миокарда в кислороде.
2. Механизм действия амлодипина, вероятно, также включает в себя расширение главных коронарных артерий и коронарных артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда, тем самым увеличивая поступление кислорода в миокард у пациентов со спазмом коронарных артерий (стенокардия Принцметала или

вариантная стенокардия).

Клиническая эффективность и безопасность

У пациентов с артериальной гипертензией разовая суточная доза амлодипина обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления на протяжении 24 ч как в положении лежа, так и стоя. Благодаря постепенному действию амлодипина острая ортостатическая гипотензия наблюдается редко.

У пациентов со стенокардией разовая суточная доза амлодипина увеличивает время выполнения физической нагрузки, задерживает развитие приступа стенокардии и депрессии сегмента ST (на 1 мм ниже изолинии) во время ее выполнения, снижает частоту приступов стенокардии и потребление таблеток нитроглицерина.

Амлодипин не оказывает отрицательного влияния на обмен веществ и липидный профиль плазмы крови, поэтому он может применяться для лечения пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Эффективность применения амлодипина в целях профилактики клинических случаев у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) изучалась в независимом, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - Сравнение амлодипина с эналаприлом в отношении предотвращения развития тромбоза), включавшем 1997 пациентов. В данном исследовании 663 пациента в течение 2 лет получали амлодипин в дозе 5-10 мг, 673 пациента получали эналаприл в дозе 10-20 мг и 655 пациентов получали плацебо в сочетании со стандартной терапией, включавшей статины, бета-адреноблокаторы, диуретики и аспирин. Основные результаты эффективности представлены в таблице 1. Результаты исследования свидетельствуют о том, что лечение амлодипином сопровождалось снижением частоты госпитализаций в связи со стенокардией и снижением количества процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Таблица 1. Частота значимых клинических исходов в исследовании CAMELOT

<u>Сердечно сосудистые осложнения, количество, (%)</u>				<u>Амлодипин vs. Плацебо</u>	
Клинический исход	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Отношение рисков (95% CI)	Значение P
<u>Основная конечная точка</u>					
Нежелательные	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69	0,003

3873 - 2019

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ОХРАНЫ
ЗДОРОВЬЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

сердечно-сосудистые явления				(0,54-0,88)	
<u>Индивидуальные составляющие</u>					
Реваскуляризация коронарных артерий	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Госпитализация в связи со стенокардией	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
ИМ с нелетальным исходом	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
Инсульт или ТИА	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Смерть по причине сердечно-сосудистой патологии	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Госпитализация в связи с ЗСН	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Реанимация после остановки сердца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Впервые выявленное заболевание периферических кровеносных сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Сокращения: ЗСН – застойная сердечная недостаточность, CI – доверительный интервал, ИМ – инфаркт миокарда, ТИА – транзиторная ишемическая атака.

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Гемодинамические исследования и контролируемые клинические исследования с использованием пробы с физической нагрузкой показали, что амлодипин не вызывает ухудшения состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью (II-IV функционального класса по NYHA), об этом свидетельствовала степень толерантности к физической нагрузке, фракция выброса левого желудочка и клиническая симптоматика.

В плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE), в котором участвовали пациенты с сердечной недостаточностью III-IV функционального класса по NYHA, получавшие дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, амлодипин не вызывал повышения риска летального исхода или суммарного риска летальности и осложнений, связанных с сердечной недостаточностью.

В дополнительном плацебо-контролируемом исследовании (PRAISE-2) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по NYHA) без клинических или объективных признаков ИБС, постоянно получавших ингибиторы АПФ, дигиталис и диуретики, амлодипин не оказывал влияния на общую и сердечно-сосудистую смертность. У тех же пациентов применение амлодипина сопровождалось увеличением числа случаев отека легких.

Исследование антигипертензивного и гиполипидемического лечения в целях профилактики инфаркта миокарда (ALLHAT)

Рандомизированное двойное слепое исследование заболеваемости и смертности под названием «Исследование антигипертензивного и гиполипидемического лечения в целях профилактики инфаркта миокарда» (ALLHAT) было проведено для сравнения действия более современных препаратов, таких как амлодипин в дозе 2,5-10 мг/день (блокатор кальциевых каналов) или лизиноприла в дозе 10-40 мг/день (ингибитор АПФ) в качестве препаратов первой линии с действием тиазидного диуретика хлорталидона в дозе 12,5-25 мг/день для лечения легкой и умеренной артериальной гипертензии.

Всего было рандомизировано 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 55 лет и старше, которые наблюдались, в среднем, в течение 4,9 лет. У пациентов имелся, как минимум, один дополнительный фактор риска ИБС (ишемической болезни сердца), включая перенесенный инфаркт миокарда или инсульт (> 6 месяцев до включения в исследование); документально подтвержденное иное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза (всего 51,5%); сахарный диабет 2 типа (36,1%); Хс-ЛПВП <35 мг/дл (11,6%); гипертрофию левого желудочка, диагностированную на ЭКГ или при эхокардиографии (20,9%); курение (21,9%).

Основная конечная точка представляла собой составную комбинацию ИБС с летальным исходом или инфаркт миокарда, не приведший к летальному исходу. Значимой разницы по частоте основной конечной точки между терапией амлодипином и хлорталидоном не было: RR 0,98 95% ДИ [0,90-1,07] $p=0,65$. Среди вторичных конечных точек в группе, получавшей амлодипин, сердечная недостаточность (компонент составной комбинации сердечно-сосудистой конечной точки) была значительно выше, чем в группе, получавшей хлорталидон (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, 95% CI [1,25-1,52] $p < 0,001$). Однако, значимой разницы в смертности по всем причинам между терапией амлодипином и хлорталидоном выявлено не было: RR 0,96 95% ДИ [0,89-1,02] $p=0,20$.

Дети

Дети и подростки от 6 лет и старше

В исследовании с участием 268 детей в возрасте от 6 до 17 лет, преимущественно

страдающих вторичной артериальной гипертензией, было проведено сравнение амлодипина в дозах 2,5 мг и 5 мг и плацебо. Исследование продемонстрировало, что обе дозы препарата в значительно большей степени снижали систолическое артериальное давление по сравнению с плацебо. Разница между двумя дозами была статистически незначима.

Долгосрочное воздействие амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не изучалось.

Долгосрочное влияние терапии амлодипином в детстве на снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности во взрослом возрасте также не установлено.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Амлодипин хорошо всасывается после приема внутрь в терапевтических дозах. Максимальная концентрация препарата в крови отмечается через 6-12 часов. Абсолютная биодоступность составляет примерно 64-80%.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Распределение

Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. Исследования, проведенные *in vitro*, показали, что приблизительно 97,5% амлодипина, циркулирующего в крови, связывается с белками плазмы.

Биотрансформация

Амлодипин интенсивно метаболизируется в печени до неактивных метаболитов.

Элиминация

Конечный период полувыведения составляет примерно 35-50 часов, что позволяет вводить препарат один раз в сутки. Препарат выводится с мочой в форме исходного вещества (10%) и метаболитов (60%).

Печеночная недостаточность

Имеются ограниченные клинические данные в отношении применения амлодипина у пациентов с нарушениями функции печени. Пациенты с печеночной недостаточностью имеют сниженный клиренс амлодипина, что приводит к увеличению AUC приблизительно на 40-60% и удлинению периода полувыведения.

Лица пожилого возраста

Время достижения максимальной концентрации амлодипина в плазме у молодых и пожилых пациентов одинаково. Однако, у пожилых пациентов снижен клиренс амлодипина, что приводит к увеличению AUC и периода полувыведения у пожилых.

Увеличение AUC и периода полувыведения также наблюдается у пациентов с застойной сердечной недостаточностью.

Дети

Исследование фармакокинетики проводилось с участием 74 детей и подростков в возрасте от 12 месяцев до 17 лет с артериальной гипертензией (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет, 28 пациентов от 13 до 17 лет). Пациенты получали амлодипин в дозах от 1,25 до 20 мг один или два раза в день. У детей в возрасте 6-12 лет и подростков в возрасте 13-17 лет кажущийся клиренс (CL/F) после перорального применения составлял 22,5 и 27,4 л/ч, соответственно, у мальчиков, и 16,4 и 21,3 л/ч, соответственно - у девочек. Наблюдалась большая межиндивидуальная вариабельность. Данные в отношении детей до 6 лет ограничены.

5.3 Данные доклинических исследований по безопасности

Репродуктивная токсичность

Исследования репродуктивной функции у крыс и мышей продемонстрировали, что введение животным дозы, в 50 раз превышающей рекомендованную для человека из расчета мг/кг, приводило к более поздним родам, удлиняло процесс родов и снижало выживаемость потомства.

Влияние на фертильность

При введении амлодипина крысам (самцам в течение 64 дней и самкам в течение 14 дней до спаривания) в дозе до 10 мг/кг (доза 10 мг/кг из расчета мг/м² в 8 раз* превышает рекомендованную для человека) воздействия на фертильность не наблюдалось. В другом исследовании на крысах, самцы получали амлодипина безилат в течение 30 дней в дозе сопоставимой с дозой, рекомендованной для человека из расчета мг/м²; наблюдалось снижение концентрации фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме, снижение плотности спермы и снижение количества зрелых сперматозоидов и клеток Сертоли.

Канцерогенность, мутагенность

У крыс и мышей, получавших амлодипин в течение двух лет с пищей в концентрациях, соответствующих суточным дозам 0,5; 1,25 и 2,5 мг/кг/сутки, признаков канцерогенного воздействия выявлено не было. Максимальная доза (для мышей - аналогичная рекомендованной для человека и для крыс - в два* раза превышающая рекомендованную для человека дозу 10 мг из расчета мг/м²) была близка к максимальной переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

Исследование мутагенного потенциала препарата не выявило воздействия на уровне генов или хромосом.

3873 - 2019



*Исходя из веса пациента 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Магния стеарат

Натрия карбоксиметилкрахмал (тип А)

Кальция гидрофосфат безводный

Целлюлоза микрокристаллическая (типы 101 и 102)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 30°C в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из пленки ПВХ и фольги алюминиевой.

3 блистера в картонной коробке с приложенным листком-вкладышем.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Телефон: +36-1-431-4000

Факс: +36-1-431-5451

Электронный адрес: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» в Республике Беларусь

220004 г. Минск, пр. Победителей, дом 5, офис 505

ОН КВ

3873 - 2019

Телефон, факс: +375-17-272-64-87

Телефон, факс: +375-17-215-25-21

Электронный адрес: drugsafety.by@gedeonrichter.eu

