

НД РБ

2287 - 2019



ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА НОРВАСК / NORVASC

(АМЛОДИПИН / AMLODIPINE)

(информация для специалистов)

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Торговое название лекарственного средства: НОРВАСК / NORVASC
Международное непатентованное название: АМЛОДИПИН / AMLODIPINE

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

1 таблетка содержит:

активное вещество: 6,944 мг амлодипина бесилата, эквивалентного 5 мг амлодипина или 13,899 мг амлодипина бесилата, эквивалентного 10 мг амлодипина

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (Е460), кальция гидрофосфат безводный (Е341), натрия крахмалгликолят (тип А), магния стеарат (Е470).

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Таблетки 5 мг - белые или почти белые таблетки в форме изумруда (восьмигранник с неровными сторонами) с гравировкой «AML 5» и делительной риской на одной стороне и логотипом «Pfizer» на другой.

Таблетки 10 мг - белые или почти белые таблетки в форме изумруда (восьмигранник с неровными сторонами) с гравировкой «AML-10» на одной стороне и логотипом «Pfizer» на другой.

Таблетки 5 мг можно разделить на две одинаковые половины.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Артериальная гипертензия.

Хроническая стабильная стенокардия.

Вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Взрослые пациенты

При артериальной гипертензии и стенокардии обычная доза препарата составляет 5 мг один раз в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента на терапию дозу препарата можно повышать до максимальной дозы, составляющей 10 мг.

У пациентов с артериальной гипертензией Норваск применяли в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или ингибиторами АПФ. У пациентов со стенокардией Норваск можно применять как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными лекарственными средствами при резистентности к нитратам и/или бета-адреноблокаторам в соответствующих дозах.

При одновременном применении тиазидных диуретиков, бета-адреноблокаторов или ингибиторов АПФ коррекция дозы амлодипина не требуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Одинаковые дозы препарата Норваск в равной степени хорошо переносились как пациентами молодого, так и более старшего возраста. В связи с чем, у пациентов пожилого возраста рекомендуется применять обычные дозы амлодипина, однако повышать дозу препарата следует с осторожностью (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Нарушение функции печени

Дозы препарата для применения у пациентов с печеночной недостаточностью легкой и средней степени не установлены; в связи с чем, подбор дозы следует производить с осторожностью и начинать лечение с низкой дозы (см. разделы 4.4 «Особые указания и меры предосторожности при применении» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Изучение фармакокинетики амлодипина при печеночной недостаточности тяжелой степени не проводилось.

У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени лечение следует начинать с минимальной дозы амлодипина и медленно повышать дозу препарата.

Нарушение функции почек

Корреляция между степенью тяжести почечной недостаточности и изменениями концентрации амлодипина в плазме крови отсутствует, поэтому у пациентов с нарушениями функции почек рекомендуется применять препарат в обычных дозах.

Амлодипин не выводится путем гемодиализа.

Дети

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

Рекомендуемая начальная доза препарата для лечения артериальной гипертензии у пациентов в возрасте от 6 до 17 лет составляет 2,5 мг перорально один раз в сутки. Если на протяжении 4 недель применения препарата не удалось достигнуть целевого уровня артериального давления, дозу препарата можно повысить до 5 мг один раз в сутки. Исследования применения препарата в дозах, превышавших 5 мг/сут, у данной категории пациентов не проводились (см. разделы 5.1 «Фармакодинамические свойства» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»).

Дети в возрасте до 6 лет

Информация отсутствует.

Способ применения

Перорально.

4.3. Противопоказания

Препарат Норваск нельзя применять у пациентов со следующими состояниями:

- гиперчувствительность к производным дигидропиридина, амлодипину или к любому другому компоненту, входящему в состав данного лекарственного средства;
- тяжелая артериальная гипотензия;
- шок (в том числе кардиогенный шок);
- обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый 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.

Применение препарата у пациентов с сердечной недостаточностью

Необходимо с осторожностью применять препарат у пациентов с сердечной недостаточностью. В продолжительном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с сердечной недостаточностью тяжелой степени (III и IV функциональный класс по классификации NYHA) частота случаев развития отека легких при применении амлодипина была выше по сравнению с плацебо (см. *раздел 5.1 «Фармакодинамические свойства»*). Пациентам с застойной сердечной недостаточностью следует с осторожностью применять блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений и смертности в будущем.

Применение препарата у пациентов с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени период полувыведения амлодипина и значения AUC больше. Рекомендации по дозированию у этой категории пациентов не разработаны. В связи с этим, применение амлодипина у этой категории пациентов следует начинать с минимальной дозы, соблюдая осторожность, как в начале применения препарата, так и при повышении его дозы. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой степени может потребоваться медленный подбор дозы и тщательное наблюдение за их состоянием.

Пациенты пожилого возраста

Следует с осторожностью повышать дозу препарата у пациентов пожилого возраста (см. *разделы 4.2 «Режим дозирования и способ применения» и 5.2 «Фармакокинетические свойства»*).

Пациенты с нарушением функции почек

У данной категории пациентов следует применять обычные дозы амлодипина. Корреляция между степенью нарушения функции почек и изменениями концентрации амлодипина в крови отсутствует. Амлодипин не выводится путем гемодиализа.

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 таблетку, то есть фактически «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

Ингибиторы CYP3A4:

Одновременное применение амлодипина с ингибиторами CYP3A4 сильного или умеренного действия (ингибиторами протеаз, противогрибковыми препаратами из группы азолов, макролидами (такими как эритромицин или кларитромицин), верапамилом или дилтиаземом) может привести к значимому повышению экспозиции амлодипина, что в свою очередь приведет к увеличению риска развития гипотензии. Клиническое значение таких изменений фармакокинетики может быть более выраженным у пациентов пожилого возраста. В связи с этим, может потребоваться проведение клинического наблюдения за состоянием пациентов и коррекция дозы препарата.

Индукторы CYP3A4:

При одновременном применении с известными индукторами CYP3A4 плазменные концентрации амлодипина могут варьировать. В связи с этим следует контролировать артериальное давление и рассмотреть необходимость коррекции дозы как во время, так и после комбинированной терапии, в особенности в сочетании с сильными индукторами CYP3A4 (например, рифампицином, препаратами зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*)).

Одновременный прием амлодипина и употребление грейпфрутов или грейпфрутового сока не рекомендуется в связи с возможным повышением биодоступности амлодипина у некоторых пациентов, что, в свою очередь, может привести к усилению его гипотензивного действия.

Дантролен (внутривенное введение):

В экспериментальных исследованиях на животных после введения верапамила и дантролена внутривенно наблюдались случаи фибрилляции желудочков с летальным исходом и сердечно-сосудистого коллапса, ассоциированные с гиперкалиемией. Учитывая риск развития гиперкалиемии, следует избегать одновременного применения блокаторов кальциевых каналов (таких как амлодипин) у пациентов, которые предрасположены к злокачественной гипертермии или проходят лечение по поводу злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные средства

Гипотензивный эффект амлодипина потенцирует гипотензивный эффект других лекарственных средств.

Такролимус:

При приеме амлодипина в комбинации с такролимусом отмечается увеличение риска повышения содержания такролимуса в крови, однако фармакокинетический механизм такого лекарственного взаимодействия изучен недостаточно. Таким образом, при назначении амлодипина пациентам, находящимся на лечении такролимусом, для снижения

токсичности последнего необходимо наблюдение за концентрациями такролимуса в крови, а при необходимости и изменение дозы такролимуса.

Ингибиторы механистической мишени рапамицина (mTOR):

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

Циклоспорин:

Исследование лекарственных взаимодействий циклоспорина и амлодипина проводили только на популяции пациентов с трансплантацией почки. В этом случае отмечали увеличение высоковариабельной остаточной концентрации циклоспорина (в среднем 0% - 40%). Следовательно, необходимо рекомендовать наблюдение за уровнями циклоспорина у пациентов с трансплантатом почки, находящихся на лечении амлодипином, а при необходимости и снижение дозы циклоспорина.

Симвастатин:

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводило к повышению экспозиции симвастатина на 77% по сравнению с монотерапией симвастатином. У пациентов, получающих амлодипин, следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг/сутки.

В клинических исследованиях взаимодействия амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина и варфарина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения амлодипина при беременности в настоящее время не установлена.

В экспериментальных исследованиях на животных репродуктивная токсичность отмечалась при использовании высоких доз препарата.

Таким образом, применять амлодипин во время беременности рекомендуется только в тех случаях, когда нет более безопасной альтернативы, а риск, связанный с самим заболеванием, превышает возможный вред для матери и плода.

Лактация

Амлодипин выделяется с грудным молоком. Доля препарата в материнском молоке, поступающая младенцу, оценивается в интерквартильном 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

У некоторых пациентов при применении блокаторов кальциевых каналов наблюдались обратимые биохимические изменения в области головки сперматозоида.

Клинических данных по потенциальному влиянию амлодипина на фертильность недостаточно. В исследовании на крысах было установлено, что данный препарат оказывает влияние на репродуктивную функцию самцов крыс.

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

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность к вождению автотранспорта и обслуживанию механического оборудования. У пациентов, принимающих амлодипин, может снижаться скорость реакции при возникновении головокружения, головной боли, повышенной утомляемости или тошноты. В этом случае рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале лечения.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

При приеме амлодипина чаще всего регистрировались такие нежелательные реакции как: сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, приливы, боль в животе, тошнота, отек голеностопного сустава, отек и повышенная усталость.

Таблица нежелательных реакций

Приведенные ниже нежелательные реакции регистрировались в ходе лечения амлодипином со следующей частотой: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

В каждой группе, выделенной в зависимости от частоты возникновения, нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их степени тяжести.

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, перемены настроения (включая панику), бессонница
	Редко	Спутанность сознания
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Сонливость, головокружение, головная боль (в особенности в начале лечения)
	Нечасто	Тремор, нарушения вкусового восприятия, обморок, гипестезии, парестезии
	Очень редко	Повышение мышечного тонуса, периферическая нейропатия
	Неизвестно	Экстрапирамидные расстройства

Дата пересмотра 30.03.2023
spcde-2v43nv of 16.06.2022
Согг 04 2023

Класс систем органов	Частота	Нежелательные реакции
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Повышение массы тела, снижение массы тела

* Как правило, было связано с 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 с помощью национальной системы регистрации нежелательных реакций.

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел: +375 17 2420029; факс: +375 17 2420029

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

Сайт: <https://www.rceth.by/> .

4.9. Передозировка

Опыт преднамеренной передозировки препарата у человека ограничен.

Симптомы

Полученные данные свидетельствуют о том, что значительная передозировка препарата приведет к чрезмерной периферической вазодилатации и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о возникновении выраженной и потенциально пролонгированной системной артериальной гипотензии, вплоть до развития шока и летального исхода.

О некардиогенном отеке легких редко сообщалось как о следствии передозировки амлодипином, который может проявляться с отсроченным началом (24-48 часов после приема внутрь) и требует поддержки вентиляции легких. Ранние реанимационные мероприятия (включая перегрузки жидкостью) для поддержания перфузии и сердечного выброса могут быть провоцирующими факторами.

Лечение

Клинически значимая артериальная гипотензия, обусловленная передозировкой амлодипина, требует активной поддержки деятельности сердечно-сосудистой системы, включая тщательный мониторинг функций сердца и дыхания, поднятие конечностей и мониторинг объема циркулирующей жидкости и мочевыделения.

Для восстановления тонуса сосудов и артериального давления можно применять сосудосуживающие средства (при отсутствии противопоказаний к их применению). Для устранения последствий блокады кальциевых каналов может быть полезным внутривенное введение глюконата кальция.

В некоторых случаях может быть полезным промывание желудка. У здоровых пациентов применение активированного угля в первые два часа после приема амлодипина в дозе 10 мг снижало уровень всасывания амлодипина.

Поскольку амлодипин в значительной степени связывается с белками плазмы крови, проведение гемодиализа неэффективно.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: C08CA01.

Амлодипин - блокатор кальциевых каналов дигидропиридинового ряда; ингибирует трансмембранное поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов (блокатор медленных кальциевых каналов или блокатор кальциевых каналов). В основе гипотензивного действия амлодипина лежит расслабляющее влияние на гладкую мускулатуру сосудов. Точный механизм действия амлодипина при стенокардии окончательно не установлен, однако амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:

1. Амлодипин расширяет периферические артериолы и, таким образом, снижает общее периферическое сопротивление (постнагрузку), на преодоление которой затрачивается работа сердца. Поскольку частота сердечных сокращений остается стабильной, снижение нагрузки на сердце приводит к снижению потребления энергии и потребности миокарда в кислороде.
2. Расширение коронарных артерий и артериол как в неизмененных, так и в ишемизированных зонах миокарда, возможно, также играет роль в механизме действия амлодипина. Это расширение увеличивает поступление кислорода в миокард у пациентов со спазмами коронарных артерий (при стенокардии Принцметала или вазоспастической стенокардии).

У пациентов с артериальной гипертензией применение амлодипина один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение артериального давления в положении как лежа, так и стоя на протяжении 24 часов. Из-за медленного начала действия амлодипина резкого падения артериального давления не отмечается.

У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза амлодипина увеличивает толерантность к физической нагрузке, увеличивает время до развития приступа стенокардии и депрессии сегмента ST на 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и уменьшает потребность в применении нитратов.

Амлодипин не вызывал каких-либо нежелательных метаболических эффектов или изменения уровней липидов в плазме крови, поэтому он может применяться у пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой.

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца

Эффективность амлодипина в предотвращении клинических событий у пациентов с ишемической болезнью сердца оценивали в независимом, мультицентровом, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании с участием

1 997 пациентов - CAMELOT (Comparison of Amlodipine vs Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis - Сравнение способности амлодипина и эналаприла ограничивать развитие тромбоза). В течение 2-летнего периода 663 из этих пациентов получали амлодипин в дозе 5 – 10 мг, 673 пациента - эналаприл в дозе 10 – 20 мг и 655 пациентов - плацебо в дополнение к стандартной терапии статинами, бета-адреноблокаторами, диуретиками или аспирином. Основные результаты по эффективности приведены в таблице 1. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с ИБС прием амлодипина характеризовался меньшим количеством случаев госпитализации по поводу стенокардии и процедур реваскуляризации.

Таблица 1. Частота значительных клинических результатов в исследовании CAMELOT

Результаты	Сердечно-сосудистые события Количество (%)			Амлодипин vs. плацебо	
	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Отношение рисков 95% ДИ	р- значение
<u>Первичная конечная точка</u>					
Нежелательные сердечно- сосудистые события	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (от 0,54 до 0,88)	0,003
<u>Отдельные составляющие</u>					
Реваскуляризация коронарных артерий	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (от 0,54 до 0,98)	0,03
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (от 0,41 до 0,82)	0,002
Нефатальный инфаркт миокарда	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (от 0,37 до 1,46)	0,37
Инсульт или транзиторная ишемическая атака	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (от 0,19 до 1,32)	0,15
Сердечно- сосудистая смерть	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (от 0,48 до 12,7)	0,27
Госпитализация по поводу сердечной недостаточности	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (от 0,14 до 2,47)	0,46
Остановка сердца с последующей реанимацией	0	4 (0,6)	1 (0,1)	Нет данных	0,04
Впервые выявленные заболевания периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (от 0,50 до 13,4)	0,24

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Исследования гемодинамики и контролируемые клинические исследования с использованием пробы с физической нагрузкой показали, что препарат Норваск не

Дата пересмотра 30.03.2023

spcde-2v43nv of 16.06.2022

Сорт 04_2023

приводил к ухудшению состояния пациентов с сердечной недостаточностью (II – IV функционального класса по классификации NYHA), о чем свидетельствовали показатели переносимости физических нагрузок, фракции выброса левого желудочка и клиническая симптоматика.

Плацебо-контролируемое исследование PRAISE, разработанное с целью оценки пациентов с сердечной недостаточностью III – IV функционального класса по классификации NYHA, получавших дигоксин, диуретики и ингибиторы АПФ, показало, что прием препарата Норваск не приводил к повышению риска смертности или суммарного риска заболеваемости / смертности у пациентов с сердечной недостаточностью.

В дополнительном долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании PRAISE-2 с участием пациентов с сердечной недостаточностью III и IV функционального класса по классификации NYHA без клинических или объективных признаков ишемической болезни сердца, одновременно принимавших ингибиторы АПФ, сердечные гликозиды и диуретики в постоянных дозах, препарат Норваск не оказывал влияние на общую и сердечно-сосудистую смертность. У этих же пациентов применение препарата Норваск сопровождалось увеличением числа случаев отека легких.

Исследование по оценке различных видов лечения в профилактике инфаркта миокарда (ALLHAT)

Рандомизированное, двойное слепое исследование по изучению заболеваемости и смертности ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - Исследование антигипертензивной и гиполипидемической терапии в профилактике инфаркта миокарда) было проведено для сравнения более новых препаратов - амлодипина (блокатора кальциевых каналов) в дозе от 2,5 до 10 мг в сутки или лизиноприла (ингибитора АПФ) в дозе от 10 до 40 мг в сутки в качестве препаратов первой линии с тиазидным диуретиком хлорталидоном в дозе от 12,5 до 25 мг в сутки в лечении артериальной гипертензии легкой или средней степени тяжести.

В этом исследовании принимали участие 33 357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше, которые наблюдались в среднем в течение 4,9 лет. У участников исследования имелся, как минимум, один дополнительный фактор риска ишемической болезни сердца, включая инфаркт миокарда или инсульт (более 6 месяцев до включения в исследование) и/или другое подтвержденное сердечно-сосудистое заболевание атеросклеротического генеза (всего 51,5%), сахарный диабет 2-го типа (36,1%), Хс-ЛПВП < 35 мг/дл (11,6%), гипертрофию левого желудочка, диагностированную на ЭКГ или при эхокардиографии (20,9%) и курение (21,9%).

Первичная конечная точка представляла собой комбинацию фатальной ИБС и нефатального инфаркта миокарда. Статистически значимой разницы по первичной конечной точке между терапией амлодипином и терапией хлорталидоном выявлено не было (ОР 0,98; 95% ДИ [0,90 – 1,07]; $p = 0,65$). Среди вторичных конечных точек частота развития сердечной недостаточности (составляющая комбинированной сердечно-сосудистой конечной точки) была достоверно выше в группе амлодипина по сравнению с группой хлорталидона (10,2% vs. 7,7%; ОР 1,38; 95 % ДИ [1,25 – 1,52]; $p < 0,001$). Тем не менее, значимой разницы в смертности по всем причинам между терапией амлодипином и терапией хлорталидоном выявлено не было (ОР 0,96; 95% ДИ [0,89 – 1,02]; $p = 0,20$).

Применение у детей (в возрасте 6 лет и старше)

В исследовании, включавшем 268 детей в возрасте от 6 до 17 лет в основном с вторичной артериальной гипертензией, сравнение эффективности применения амлодипина в дозах 2,5 мг и 5 мг показало, что обе дозировки препарата вызывали более выраженное снижение систолического артериального давления по сравнению с плацебо. Различия между этими двумя дозами препарата не было статистически значимым.

Изучение влияния длительного применения препарата на рост, половое созревание и общее развитие не проводилось. Влияние длительного применения амлодипина в детском возрасте на снижение заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в зрелом возрасте также неизвестно.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция, распределение и связывание с белками крови: после перорального приема в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается. Максимальная концентрация в крови достигается через 6 – 12 часов после приема препарата. Абсолютная биодоступность препарата у человека составляет от 64% до 80%. Объем распределения амлодипина равен примерно 21 л/кг. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что связывание амлодипина с белками плазмы крови составляет приблизительно 97,5%.

Биодоступность амлодипина не зависит от приема пищи.

Биотрансформация / элиминация

Терминальный период полувыведения препарата из плазмы крови составляет 35 – 50 часов, что делает возможным его применение один раз в сутки. Амлодипин метаболизируется в основном в печени с образованием неактивных метаболитов; 10% неизмененного препарата и 60% его метаболитов выводится с мочой.

Нарушение функции печени

Информация по применению амлодипина у пациентов с нарушением функции печени очень ограничена. У пациентов с печеночной недостаточностью клиренс амлодипина снижен, что приводит к увеличению периода полувыведения и повышению значений AUC примерно на 40% – 60%.

Лица пожилого возраста

Время достижения максимальной концентрации препарата в плазме крови у лиц пожилого возраста и более молодых пациентов является одинаковым. У пациентов пожилого возраста отмечается тенденция к снижению клиренса амлодипина и, соответственно, повышению значений AUC и увеличению периода полувыведения препарата. Повышение значений AUC и увеличение периода полувыведения у пациентов с сердечной недостаточностью соответствовало возрастным особенностям исследуемой возрастной категории пациентов.

Дети

Исследование популяционной фармакокинетики проводилось с участием 74 детей с артериальной гипертензией в возрасте от 1 года до 17 лет (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет), которые получали амлодипин в дозе 1,25 и 20 мг один или два раза в сутки. У детей в возрасте от 6 до 12 лет и подростков в возрасте от 13 до 17 лет средние значения клиренса (CL/F) при пероральном приеме препарата

составляли 22,5 – 27,4 л/ч - у мальчиков и 16,4 – 21,3 л/ч – у девочек. Отмечалась значительная индивидуальная вариабельность воздействия. По детям в возрасте до 6 лет имеются лишь ограниченные сведения.

5.3 Данные доклинической безопасности

Репродуктивная токсикология

Исследования по изучению влияния амлодипина на репродуктивную функцию на крысах и мышах продемонстрировали задержку наступления даты родов, увеличение продолжительности родов и снижение выживаемости потомства при использовании препарата в дозах, приблизительно в 50 раз превышающих максимальную рекомендуемую дозу для человека из расчета в мг/кг.

Нарушение репродуктивной функции

Влияния на репродуктивную функцию у крыс, получавших амлодипин (самцы — в течение 64 дней, самки — в течение 14 дней перед спариванием) в дозах до 10 мг/кг/сут (в 8 раз* выше максимальной рекомендованной дозы для человека, которая составляет 10 мг из расчета в мг/м²), выявлено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сопоставимой с клинической дозой для человека из расчета в мг/кг, было обнаружено снижение уровней фолликулостимулирующего гормона и тестостерона в плазме крови, а также снижение плотности спермы, количества зрелых сперматид и клеток Сертоли.

Канцерогенез и мутагенез

У крыс и мышей, получавших амлодипин с пищей в течение 2 лет в концентрациях, обеспечивавших уровни дозирования по 0,5, 1,25, и 2,5 мг/кг/сут, признаков канцерогенности препарата выявлено не было. Наивысшая доза (у мышей — соответствовавшая максимальной рекомендованной клинической дозе для человека 10 мг из расчета в мг/м², а у крыс — в два раза* превышавшая эту клиническую дозу) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

В исследованиях мутагенеза лекарственный препарат не оказывал мутагенного действия ни на геном, ни на хромосомном уровнях.

* Согласно расчетам для пациента с массой тела 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая (E460)

Кальция гидрофосфат безводный (E341)

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Магния стеарат (E470)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3 Срок годности

4 года.

2287 - 2019

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки по 5 и 10 мг.

По 10 таблеток в ПВХ или ПВХ/ алюминиевой блистерной упаковке. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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

6.7 Условия отпуска

Отпуск из аптек по рецепту.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Виатрис Специалти ЭлЭлСи, США/Viatris Specialty LLC , USA

8. ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство: Пфайзер Фармасьютикалз ЭлЭлСи, США / Pfizer Pharmaceuticals LLC, USA

Упаковка и выпуск: Пфайзер Мануфактуринг Германия ГмбХ, Германия / Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH, Germany

Дата пересмотра: