ЛП-№(001247)-(РГ-RU) от 26.03.2025

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Амлодипин - КРКА, 5 мг, таблетки

Амлодипин - КРКА, 10 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: амлодипин.

Амлодипин - КРКА, 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 6,42 мг амлодипина малеата (эквивалентно 5 мг амлодипина).

Амлодипин - КРКА, 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 12,84 мг амлодипина малеата (эквивалентно 10 мг амлодипина).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Амлодипин - КРКА, 5 мг, таблетки

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской на одной стороне. Таблетку можно разделить на равные дозы.

Амлодипин - КРКА, 10 мг, таблетки

Круглые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета с фаской и риской на одной стороне. Таблетку можно разделить на равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Амлодипин - КРКА показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет и старше:

- артериальная гипертензия (как в монотерапии, так и в комбинации с другими гипотензивными средствами).
- стабильная стенокардия напряжения и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала) (как в монотерапии, так и в комбинации с другими антиангинальными средствами).

Препарат Амлодипин - КРКА показан к применению у детей в возрасте 6–17 лет:

- артериальная гипертензия.

4.2. Режим дозирования и способ применения

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Режим дозирования

При артериальной гипертензии и стенокардии обычная начальная доза составляет 5 мг один раз в сутки. В зависимости от терапевтического ответа ее можно увеличить до максимальной суточной дозы 10 мг.

У пациентов с артериальной гипертензией препарат Амлодипин - КРКА применяют в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа-адреноблокаторами, бета-адреноблокаторами или с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ). При стенокардии препарат Амлодипин - КРКА может применяться в качестве монотерапии или в сочетании с другими антиангинальными препаратами у пациентов со стенокардией, рефрактерной к нитратам и/или бета-адреноблокаторам в достаточной дозе.

Не требуется коррекции дозы при одновременном применении с тиазидными диуретиками, бета-адреноблокаторами и ингибиторами АПФ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Амлодипин хорошо переносится пациентами пожилого и более молодого возраста при применении в равных дозах. Коррекция дозы не требуется. Пациентам пожилого возраста рекомендуется применять препарат в средней терапевтической дозе, а в случае необходимости увеличения дозы, с осторожностью повышать дозу (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Рекомендации по дозированию у пациентов с легким или умеренным нарушением функции печени отсутствуют; следовательно, дозу препарата следует подбирать осторожно и начинать лечение с наименьшей дозы (см. разделы 4.4. и 5.2.).

Фармакокинетика амлодипина при тяжелом нарушении функции печени не изучалась. У пациентов с тяжелым нарушением функции печени применение препарата начинают с наименьшей дозы и медленно увеличивают ее путем титрования. Коррекция дозы обычно не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

Изменения концентраций амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек, поэтому у таких пациентов рекомендуется применять обычную дозу. Амлодипин не выводится путем диализа.

Дети

Дети и подростки в возрасте 6–17 лет с артериальной гипертензией

Рекомендуемая доза составляет 2,5 мг один раз в сутки в качестве начальной дозы с повышением до 5 мг один раз в сутки, если целевое артериальное давление (АД) не достигается через 4 недели.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Применение у детей доз, превышающих 5 мг в сутки, не изучалось (см. раздел 5.1.).

Дети в возрасте до 6 лет

Безопасность и эффективность амлодипина у детей в возрасте от 0 до 6 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь, независимо от приема пищи, запивая необходимым количеством воды (100 мл).

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к амлодипину, производным дигидропиридина и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) менее 90 мм рт. ст.).
- Шок (включая кардиогенный шок).
- Обструкция выносящего тракта левого желудочка (например, тяжелый аортальный стеноз).
- Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Безопасность и эффективность применения амлодипина при гипертоническом кризе не установлена.

Пациенты с сердечной недостаточностью

Следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с сердечной недостаточностью. В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (класса III и IV по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации (NYHA)) сообщаемая частота возникновения отека легких была выше в группе лечения амлодипином, чем в группе плацебо (см. раздел 5.1.). Блокаторы «медленных» кальциевых каналов (БМКК), включая амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, поскольку они могут повышать риск сердечно-сосудистых осложнений в будущем и риск летального исхода.

Пациенты с нарушением функции печени

Период полувыведения ($T_{½}$) амлодипина удлиняется, а значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) увеличиваются у пациентов с нарушением функции печени; для таких пациентов рекомендации по дозированию не установлены. Учитывая это, применение амлодипина следует начинать с наименьшей дозы, соблюдая осторожность как в начале терапии, так и при увеличении дозы. У пациентов с тяжелым нарушением функции

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

печени может потребоваться постепенное увеличение дозы путем титрования и тщательный мониторинг их состояния.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста к увеличению дозы следует прибегать с осторожностью (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Пациенты с нарушением функции почек

Для таких пациентов амлодипин может применяться в обычных дозах. Изменения концентраций амлодипина в плазме крови не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится путем диализа.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в 1 таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных средств на амлодипин

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Одновременное применение амлодипина с мощными или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ингибиторами протеаз (ритонавир), азольными противогрибковыми препаратами, макролидами такими как эритромицин или кларитромицин, верапамилом или дилтиаземом) может вызывать существенное повышение активности амлодипина, приводя к повышенному риску артериальной гипотензии. Клинические проявления этих изменений фармакокинетических показателей могут быть более выраженными у пациентов пожилого возраста. В связи с этим могут понадобиться клинический мониторинг и коррекция дозы препарата.

Индукторы изофермента CYP3A4

При одновременном применении известных индукторов изофермента CYP3A4 концентрация амлодипина в плазме крови может варьироваться. В связи с этим необходимо контролировать АД и оценивать необходимость коррекции дозы как во время, так и после сопутствующей терапии, особенно мощными индукторами изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, препаратами Зверобоя продырявленного).

Не рекомендуется принимать амлодипин одновременно с употреблением грейпфрута или грейпфрутового сока, поскольку у некоторых пациентов это может приводить к увеличению биодоступности амлодипина, что приведет к усилению его антигипертензивных эффектов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Дантролен (инфузия)

У животных после введения верапамила и внутривенного введения дантролена наблюдались летальная фибрилляция желудочков и сердечно-сосудистый коллапс в сочетании с гиперкалиемией. В связи с риском развития гиперкалиемии рекомендуется избегать одновременного применения БМКК, таких как амлодипин, у пациентов, предрасположенных к возникновению злокачественной гипертермии и получающих лечение по поводу злокачественной гипертермии.

Влияние амлодипина на другие лекарственные препараты

Антигипертензивные эффекты амлодипина суммируются с антигипертензивными эффектами других лекарственных препаратов с антигипертензивными свойствами.

Такролимус

При одновременном применении с амлодипином есть риск увеличения концентрации такролимуса в плазме крови, но фармакокинетические механизмы этого взаимодействия недостаточно изучены. Для того чтобы избежать токсичности такролимуса при одновременном применении с амлодипином, следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови у пациентов и корректировать дозу такролимуса в случае необходимости.

Ингибиторы мишени для рапамицина у млекопетающих (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

Исследования взаимодействия циклоспорина и амлодипина у здоровых добровольцев или в других популяциях, за исключением пациентов, перенесших трансплантацию почки, у которых наблюдались изменяющиеся повышения минимальных концентраций циклоспорина (в среднем 0–40 %) не проводились. Следует рассмотреть возможность мониторинга уровней циклоспорина у пациентов, которым была выполнена трансплантация почки, получающих амлодипин, и при необходимости следует снизить дозу циклоспорина.

Симвастатин

Одновременное многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг приводит к повышению экспозиции симвастатина на 77 %. В таких случаях следует ограничить дозу симвастатина до 20 мг в сутки.

В клинических исследованиях по изучению межлекарственного взаимодействия

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

амлодипин не оказывал влияния на фармакокинетику аторвастатина, дигоксина или варфарина.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Безопасность применения амлодипина во время беременности не установлена.

В исследованиях на животных наблюдалась репродуктивная токсичность при высоких дозах (см. раздел 5.3.).

Применение препарата во время беременности рекомендуется только при отсутствии более безопасного альтернативного варианта лечения и в тех случаях, когда заболевание как таковое несет больший риск для матери и плода.

Лактация

Опыт применения препарата показывает, что амлодипин выделяется в женское грудное молоко. Доля материнской дозы, получаемой младенцем, оценивается в межквартильном диапазоне 3–7 %, максимум 15 %. Воздействие амлодипина на маленьких детей неизвестно. Решение о продолжении или прекращении грудного вскармливания либо продолжении или прекращении терапии амлодипином должно приниматься с учетом пользы от грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии амлодипином для матери.

Фертильность

У некоторых пациентов, получавших лечение БМКК, сообщалось о случаях обратимых биохимических изменений в головках сперматозоидов. Клинических данных о возможном влиянии амлодипина на репродуктивную функцию недостаточно. В 1 исследовании на крысах были обнаружены нежелательные эффекты в отношении репродуктивной функции самцов (см. раздел 5.3.).

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

Амлодипин может оказывать незначительное или умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Если у пациентов, принимающих амлодипин, возникают головокружение, головная боль, повышенная утомляемость или тошнота, у них может быть нарушена скорость реакции. Рекомендуется соблюдать осторожность, особенно в начале терапии.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций (НР)

Сообщалось, что наиболее частыми НР в период терапии были сонливость, головокружение, головная боль, ощущение учащенного сердцебиения, гиперемия, боль в животе, тошнота, отек лодыжек, отек и повышенная утомляемость.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Табличное резюме НР

Частота встречаемости определена следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10000), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). НР сгруппированы в соответствии с порядком на основании системно-органных классов (СОК).

СОК	**Частота**	**НР**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Лейкоцитопения, 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 терапии)
	Нечасто	Тремор, дисгевзия, синкопе, гипестезия, парестезия
	Очень редко	Гипертонус, периферическая нейропатия
	Частота неизвестна	Экстрапирамидные нарушения
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нарушения зрения (включая диплопию)
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	Нечасто	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Часто	Ощущение учащенного сердцебиения
	Нечасто	Аритмия (включая брадикардию, желудочковую тахикардию и фибрилляцию предсердий)
	Очень редко	Инфаркт миокарда
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гиперемия
	Нечасто	Артериальная гипотензия
	Очень редко	Васкулит
Нарушения со стороны дыхательной системы,	Часто	Одышка
	Нечасто	Кашель, ринит

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

органов грудной клетки и средостения		
Желудочно-кишечные нарушения	Часто	Боль в животе, тошнота, диспепсия, изменение привычного режима функционирования кишечника (включая диарею и запор)
	Нечасто	Рвота, сухость слизистой оболочки полости рта
	Очень редко	Панкреатит, гастрит, гиперплазия десен
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Очень редко	Гепатит, желтуха, повышение активности печеночных ферментов* в плазме крови
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Нечасто	Алопеция, пурпура, нарушение пигментации кожи, гипергидроз, кожный зуд, сыпь (в т. ч. эритематозная, макулопапулезная сыпь), экзантема, крапивница
	Очень редко	Ангионевротический отек, мультиформная эритема, эксфолиативный дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, отек Квинке, фоточувствительность
	Частота неизвестна	Токсический эпидермальный некролиз
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Часто	Отек лодыжек, мышечные судороги
	Нечасто	Артралгия, миалгия, боль в спине
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Нарушение мочеиспускания, никтурия, учащенное мочеиспускание
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	Нечасто	Импотенция, гинекомастия
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Отек
	Часто	Повышенная утомляемость, общая слабость
	Нечасто	Боль в грудной клетке, боль, общее недомогание
Лабораторные и инструментальные данные	Нечасто	Увеличение массы тела, снижение массы тела

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Сообщение о подозреваемых НР

Важно сообщать о подозреваемых НР после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых НР лекарственного препарата через национальные системы сообщения о НР государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская пл., д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Тел.: +7 (800) 550 99 03

Адрес эл. почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Веб-сайт: https://roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

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

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел.: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Адрес эл. почты: rcpl@rceth.by

Веб-сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13, БЦ «Нурсаулет 2»

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Тел.: + 7 7172 235 135

Адрес эл. почты: farm@dari.kz

Веб-сайт: www.ndda.kz

4.9. Передозировка

Опыт лечения преднамеренной передозировки у человека ограничен.

Симптомы

Доступные данные свидетельствуют о том, что тяжелая передозировка может привести к чрезмерному расширению периферических сосудов и, возможно, к рефлекторной тахикардии. Сообщалось о выраженной и, вероятно, продолжительной системной артериальной гипотензии, в том числе приводившей к шоку с летальным исходом.

О некардиогенном отеке легких редко сообщалось как следствие передозировки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

амлодипином, которая может проявляться с задержкой (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 некардиогенного отека легких.

Лечение

Клинически значимая артериальная гипотензия вследствие передозировки амлодипина требует активной поддержки функции сердечно-сосудистой системы, включающей частый мониторинг сердечной и дыхательной функций, горизонтальное положение с приподнятыми ногами, контроль объема циркулирующей жидкости и объема выводимой мочи.

Восстановлению сосудистого тонуса и АД может способствовать применение сосудосуживающего средства, если нет противопоказаний к его применению. Внутривенное введение глюконата кальция может способствовать устранению блокады кальциевых каналов.

В некоторых случаях может быть оправданным промывание желудка через зонд. Было показано, что у здоровых добровольцев прием активированного угля в течение 2 часов после приема амлодипина в дозе 10 мг снижало скорость всасывания амлодипина.

В связи с высокой степенью связывания амлодипина с белками крови эффективность диализа маловероятна.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды; производные дигидропиридина

Код АТХ: С08СА01

Амлодипин представляет собой блокатор притока ионов кальция дигидропиридиновой группы (БМКК); он препятствует трансмембранному току ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов.

Механизм действия

Производное дигидропиридина – БМКК, оказывает антиангинальное и антигипертензивное действие. Связываясь с дигидропиридиновыми рецепторами, блокирует «медленные» кальциевые каналы, снижает трансмембранный переход ионов кальция в клетку (в большей степени в гладкомышечные клетки сосудов, чем в кардиомиоциты).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Антиангинальное действие обусловлено расширением коронарных и периферических артерий и артериол:

- при стенокардии уменьшает выраженность ишемии миокарда, расширяя периферические артериолы, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС), уменьшает постнагрузку на сердце, снижает потребность миокарда в кислороде;
- расширяя коронарные артерии и артериолы в неизмененных и ишемизированных зонах миокарда, увеличивает поступление кислорода в миокард (особенно при вазоспастической стенокардии), предотвращает спазм коронарных артерий (в т. ч. вызванный курением).

Фармакодинамические эффекты

У пациентов с артериальной гипертензией применение препарата один раз в сутки обеспечивает клинически значимое снижение АД в положении лежа на спине и в положении стоя на протяжении всего 24-часового периода. Поскольку эффекты амлодипина развиваются медленно, прием препарата не сопряжен с риском развития острой гипотензии.

У пациентов со стабильной стенокардией разовая суточная доза повышает толерантность к физической нагрузке, замедляет развитие приступов стенокардии и «ишемической» депрессии сегмента ST на 1 мм, снижает частоту приступов стенокардии и применения нитроглицерина и других нитратов.

Амлодипин не был связан с какими-либо метаболическими нежелательными явлениями или изменениями содержания липидов плазмы крови и может применяться при терапии пациентов с бронхиальной астмой, сахарным диабетом и подагрой. Значимое снижение АД наблюдается через 6–10 ч, длительность эффекта – 24 ч.

Клиническая эффективность и безопасность

Применение у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС)

Эффективность амлодипина для предотвращения клинических явлений у пациентов с ИБС оценивали в независимом многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у 1997 пациентов: «Сравнение амлодипина с эналаприлом в снижении частоты возникновения тромбоза» (Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis — CAMELOT). В течение 2 лет 663 из этих пациентов принимали амлодипин в дозе 5–10 мг, 673 пациента получали эналаприл в дозе 10–20 мг, и 655 пациентов получали плацебо в дополнение к стандартной терапии, включавшей статины, бета-адреноблокаторы, диуретики или аспирин. Ключевые показатели эффективности представлены в таблице 1. Результаты показывают, что лечение

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

амлодипином сопровождалось меньшим количеством госпитализаций по поводу стенокардии и процедур реваскуляризации у пациентов с ИБС.

Таблица 1. Частота возникновения значимых клинических исходов в исследовании CAMELOT

	Частота сердечно-сосудистых явлений, количество (%)			**Амлодипин в сравнении с плацебо**	
Исходы	Амлодипин	Плацебо	Эналаприл	Отношение рисков (95 % доверительный интервал (ДИ))	Р-значение
Первичная конечная точка					
Нежелательные сердечно-сосудистые явления	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54–0,88)	0,003
Отдельные компоненты					
Реваскуляризация коронарных сосудов	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54–0,98)	0,03
Госпитализация по поводу стенокардии	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41–0,82)	0,002
Нелетальный инфаркт миокарда	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37–1,46)	0,37
Инсульт или транзиторная ишемическая атака	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19–1,32)	0,15
Смерть вследствие сердечно-сосудистых заболеваний	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48–12,7)	0,27
Госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14–2,47)	0,46
Реанимированная остановка сердца	0	4 (0,6)	1 (0,1)	НП	0,04
Впервые выявленное заболевание периферических сосудов	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50–13,4)	0,24

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Применение у пациентов с сердечной недостаточностью

Исследования гемодинамики и контролируемые клинические исследования с физической нагрузкой у пациентов с сердечной недостаточностью функционального класса II–IV по классификации NYHA продемонстрировали, что амлодипин не приводит к клиническому ухудшению, что было показано с помощью оценки переносимости физической нагрузки, фракции выброса левого желудочка и клинической симптоматики.

Плацебо-контролируемое исследование (PRAISE), спланированное таким образом, чтобы оценить у пациентов с сердечной недостаточностью функционального класса III–IV по классификации NYHA применение дигоксина, диуретиков и ингибиторов АПФ, показало, что амлодипин не приводит к увеличению риска смертности или комбинированной смертности и заболеваемости у пациентов с сердечной недостаточностью.

В долгосрочном плацебо-контролируемом исследовании с последующим наблюдением (PRAISE-2) по изучению применения амлодипина у пациентов с сердечной недостаточностью III–IV классов по классификации NYHA без клинических симптомов или объективных указаний на сопутствующую ИБС, получавших стабильные дозы ингибиторов АПФ, сердечных гликозидов и диуретиков, амлодипин не влиял на общую смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. В той же популяции пациентов применение амлодипина сопровождалось более высокой частотой случаев отека легких.

Исследование методов лечения для предотвращения инфаркта миокарда (ALLHAT)

Рандомизированное двойное слепое исследование с изучением заболеваемости и смертности под названием «Изучение применения антигипертензивных и гиполипидемических препаратов для профилактики инфаркта миокарда» (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial - ALLHAT) проводилось для сравнения инновационных препаратов - амлодипина (БМКК) в дозах 2,5–10 мг в сутки или лизиноприла (ингибитор АПФ) в дозах 10–40 мг в сутки в качестве терапии первой линии - с хлорталидоном (тиазидный диуретик) в дозах 12,5–25 мг в сутки при легкой или умеренной артериальной гипертензии.

Всего было рандомизировано 33357 пациентов с артериальной гипертензией в возрасте 55 лет и старше; пациенты находились под наблюдением в среднем 4,9 года. У пациентов был еще как минимум 1 дополнительный фактор риска ИБС, включая: инфаркт миокарда или инсульт в анамнезе (за > 6 месяцев перед включением в исследование) или наличие в анамнезе других атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (в целом 51,5 %), сахарный диабет 2-го типа (36,1 %), уровень ХС-ЛПВП < 35 мг/дл (11,6 %), гипертрофию левого желудочка, диагностированную с помощью электрокардиографии (ЭКГ) или эхокардиографии (ЭХО-КГ) (20,9 %), и табакокурение (21,9 %).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Первичной конечной точкой служила комбинированная конечная точка, включавшая летальную ИБС или нелетальный инфаркта миокарда. Не наблюдалось существенной разницы между первичными конечными точками при терапии на основе амлодипина и при терапии на основе хлорталидона (ОР 0,98, 95 % ДИ 0,90–1,07, p=0,65). Среди вторичных конечных точек частота возникновения сердечной недостаточности (компонент комбинированной конечной точки, включавшей сердечно-сосудистые явления) была статистически значимо выше в группе амлодипина по сравнению с группой хлорталидона (10,2 % по сравнению с 7,7 %, ОР 1,38, 95 % ДИ 1,25–1,52; p < 0,001). Однако при этом не наблюдалось существенной разницы в показателях смертности по всем причинам при терапии на основе амлодипина и при терапии на основе хлорталидона (ОР 0,96, 95 % ДИ 0,89–1,02, p=0,20).

Применение у пациентов детского возраста (в возрасте от 6 лет)

В исследовании с участием 268 детей в возрасте от 6 до 17 лет с преимущественно вторичной гипертензией, сравнение доз амлодипина 2,5 мг и 5 мг с плацебо показало, что обе дозы снижали систолическое АД в значительно большей степени, чем плацебо. Разница между двумя дозами не была статистически значимой.

Долгосрочные эффекты амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не изучались. Долгосрочная эффективность амлодипина для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости в детстве и смертности во взрослом возрасте также не была установлена.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь амлодипин медленно абсорбируется из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Средняя абсолютная биодоступность составляет 64–80 %, максимальная концентрация в сыворотке крови (C_{max}) определяется через 6–12 часов. Равновесные сывороточные концентрации (C_{ss}) достигаются после 7–8 дней терапии.

Распределение

Средний объем распределения составляет 21 л/кг массы тела. В исследованиях *in vitro* было показано, что большая часть препарата, находящегося в крови (97,5 %), связывается с белками плазмы крови.

Прием пищи не влияет на биодоступность амлодипина.

Биотрансформация

Конечный T½ из плазмы крови составляет 35–50 часов, что соответствует назначению препарата один раз в сутки.

Элиминация

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

Амлодипин в значительной степени метаболизируется печенью с образованием неактивных метаболитов, при этом 10 % исходного соединения и 60 % метаболитов выводятся почками.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Печеночная недостаточность

Имеющиеся клинические данные относительно применения амлодипина у пациентов с нарушением функции печени ограничены. У пациентов с печеночной недостаточностью имеет место снижение клиренса амлодипина, что приводит к удлинению T½ и увеличению значений AUC приблизительно на 40–60 %.

Пациенты пожилого возраста

Время достижения C_{max} амлодипина в плазме крови аналогично у пожилых и молодых пациентов. У пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) выведение амлодипина замедлено (T½ – 65 часов) по сравнению с молодыми пациентами, однако эта разница не имеет клинического значения. Увеличение AUC и T½ у пациентов с сердечной недостаточностью соответствовали ожидаемым значениям для изучаемых возрастных групп пациентов.

Применение у пациентов детского возраста

Популяционное фармакокинетическое исследование было проведено с участием 74 пациентов детского возраста с гипертонической болезнью в возрасте от 1 до 17 лет (34 пациента в возрасте от 6 до 12 лет и 28 пациентов в возрасте от 13 до 17 лет), получавших амлодипин в дозе от 1,25 до 20 мг один или два раза в сутки. Средний пероральный клиренс (CL/F) у детей в возрасте от 6 до 12 лет и у подростков от 13 до 17 лет составлял 22,5 и 27,4 л/час соответственно у мальчиков и 16,4 и 21,3 л/ч соответственно у девочек. Наблюдались большие различия в экспозиции среди пациентов. Данные о детях младше 6 лет ограничены.

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.

Снижение фертильности

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

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

расчета в мг/м^2), выявлено не было. В другом исследовании на крысах, в котором самцы получали амлодипина бесилат в течение 30 дней в дозе, сопоставимой с клинической дозой 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 дозе, рекомендованной для применения в клинической практике у человека 10 мг из расчета в мг/м^2, а у крыс – в 2 раза* превышавшая такую дозу, рекомендованную для применения в клинической практике) была близка к максимально переносимой дозе для мышей, но не для крыс.

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

* Согласно расчетам для пациента с массой тела 50 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Крахмал прежелатинизированный

Карбоксиметилкрахмал натрия

Кремния диоксид коллоидный

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Неприменимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С, в оригинальной упаковке.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистер из комбинированного материала ОПА/Ал/ПВХ и фольги алюминиевой.

По 3 или 9 блистеров вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

АО «КРКА, д.д., Ново место», Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место

Тел.: +386 7 331 21 11

Факс: +386 7 332 15 37

Адрес эл. почты: info@krka.biz

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «КРКА-РУС»

143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, д. 50

Тел.: +7 (495) 994 70 70

Факс: +7 (495) 994 70 78

Адрес эл. почты: krka-rus@krka.biz

Республика Беларусь

Представительство Акционерного общества «KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto» (Республика Словения) в Республике Беларусь

220114, г. Минск, ул. Филимонова, д. 25Г, офис 315

Тел.: 8 740 740 9230

Факс: 8 740 740 9230

Адрес эл. почты: info.by@krka.biz

Республика Казахстан

ТОО «КРКА Казахстан»

050040, г. Алматы, Микрорайон КОКТЕМ-1, дом 15А, офис 601

Тел.: + 7 (727) 311 08 09

Адрес эл. почты: info.kz@krka.biz

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001247)-(РГ-RU)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 24.03.2025 № 7796
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0007)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 22 сентября 2022 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Амлодипин - КРКА доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» https://eec.eaeunion.org.