TƏSDİQ EDİLMİŞDİR
Azərbaycan Respublikası
Səhiyyə Nazirliyi
Farmakoloji və Farmakopeya
Ekspert Şurasının qərarı
İ.M. Əliyev
"18" avqust 2017-ci il

Dərman vasitəsinin istifadəsi üzrə təlimat

Modipin™ tabletlər
Modipin™

Beynəlxalq patentləşdirilməmiş adı: Amlodipine
Tərkibi
Təsiredici maddə: 1 tabletin tərkibində 5 mq və ya 10 mq amlodipin (amlodipin bezilat şəklində) vardır
Köməkçi maddələr: mikrokristallik sellüloza (PH102), susuz kalsium hidrofosfat, natrium nişasta qlikolyatı, maqnezium stearat.
Təsviri
Ağ rəngli, bir qədər qabarıq, yumru, bir tərəfində bölmə xətti olan homogen tabletlərdir.
Farmakoterapevtik qrupu
Kalsium kanallarının blokatoru.
ATC kodu: C08CA01
Farmakoloji xüsusiyyətləri
Farmakodinamikası
Antihipertenziv dərman vasitəsi, vazodilatator. Amlodipin - kalsium kanallarının blokatoru, dihidropiridinin törəməsidir. Amlodipin periferik və tac damarların saya əzələlərinin "lənq" kalsium kanallarını blokadaya alaraq hüceyrə membranından kalsiumun ürək əzələsinə və damar divarının saya əzələlərinə daxil olmasını tormozlayır. Amlodipinin hipotenziv təsir mexanizmi onun damarların saya əzələlərinə birbaşa boşaldıcı təsir göstərməsi ilə əlaqədardır.
Amlodipinin stenokardiya əlamətlərinin azalmasına yönəlmiş dəqiq təsir mexanizmi tam məlum olmasa da, amlodipinin işemiyanı aşağıdakı iki yolla azalması aşkar olunmuşdur:
1. Amlodipin periferik arteriolları genişləndirir, ümumi periferik damar müqavimətini (postyükünü) azaldır və beləliklə ürəyə düşən yükü azaldır. Ürək döyüntülərinin tezliyi azalmır, ürəyə düşən yük azaldığına görə enerji sərfi və miokardın oksigenə olan tələbatı azalır.
2. Amlodipin həm normal, həm də işemiyaya məruz qalmış sahələrdə tac arteriya və arteriollarının genişlənməsinə səbəb olur. Bu genişlənmə koronar (tac) vazokonstriksiyası olan xəstələrdə miokardın oksigen təchizatını artırır (Prinsmetal və ya digər stenokardiyalı xəstələrdə).
Arterial hipertoniyası olan xəstələrdə birdəfəlik gündəlik dozada qəbulu arterial təzyiqi həm ayaq üstə, həm də uzanmış vəziyyətdə 24 saat müddətinə klinik əhəmiyyətli dərəcədə endirir. Preparatın təsiri özünü tədricən bürüzə verir, buna görə də AT-nın kəskin enməsi baş vermir. Amlodipin heç bir arzuolunmaz metabolik effektlərinə səbəb olmur, plazma lipidlərinin səviyyəsinə təsir göstərmir və buna görə astması, şəkərli diabet, podaqrası olan xəstələrdə istifadə üçün münasibdir.
Ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadəsi
Nyu-York Ürək Assosiasiyasının *(NYHA)* II-IV funksional siniflərinə aid edilən ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə aparılan hemodinamik və fiziki yükləmə ilə nəzarət olunan klinik tədqiqatlar amlodipinin fiziki yükləməyə tolerantlıq, sol ventrikulyar qovulma fraksiyası və klinik simptomları kimi meyarlara görə klinik ağırlaşmasına yol açmadığını göstərmişdir.
Pediatrik xəstələrdə istifadəsi (6-17 yaş)
Əsasən ikincili arterial hipertenziya olan 6-17 yaş arasındakı 268 uşaq iştirakı ilə aparılan tədqiqatlarda 2,5 mq və ya 5 mq dozalarda amlodipin plasebo ilə qarşılaşdırılmışdır və plasebo ilə müqayisədə hər iki dozanın qan təzyiqinin əhəmiyyətli dərəcədə çox azaltdığını göstərilmişdir. İki doza arasındakı fərq statistik olaraq əhəmiyyətli deyil.
Amlodipinin böyümə, cinsi yetişkənliyinə və ümumi inkişafına uzaqlaşdırılmış təsir öyrənilməmişdir. Yetkin dövründə kardiovaskulyar sisteminin xəstəliklərinin faizini və ölüm hallarını azaltmaq üçün uşaqlıq dövründə amlodipinlə müalicəsinin uzaqlaşdırılmış təsiri də göstərilməmişdir.
Farmakokinetikası
Sorulması
Müalicəvi dozalarda daxilə qəbulu zamanı amlodipin yaxşı sorulur, qanda maksimal konsentrasiyası 6-12 saat ərzində yaranır. Mütləq biomənimsənilməsi 64-80%-dir. Qida ilə qəbulu amlodipinin sorulmasına təsir göstərmir.
Payalnması
Paylanma həcmi təqribən 21 l/kq təşkil edir. *In vitro* tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, amlodipinin təqribən 97,5%-i plazma zülalları ilə birləşir.
Biotransformasiya
Ardıcıl dozalarda qəbulu zamanı plazmada sabit konsentrasiyası 7-8 gün sonra yaranır. Amlodipin ekstensiv şəkildə qaraciyərdə qeyri-aktiv metabolitlərin əmələ gəlməsi ilə metabolizmə uğrayır; 10%-i dəyişilməmiş halda, 60%-i metabolitlər şəklində sidiklə xaric olunur.
Xaricolunması
Terminal yarımxaricolma dövrü təqribən 35-50 saat təşkil edir və birdəfəlik gündəlik dozaya uyğundur.
İstifadəsinə göstərişlər
1. Essensial hipertenziya
Essensial hipertenziya zamanı monoterapiya və ya digər antihipertenziv dərman vasitələrlə kombinəedilmiş şəkildə istifadə oluna bilər.
2. Ürəyin işemik xəstəliyi
Xronik stabil stenokardiya:
Xronik stabil stenokardiyanın simptomatik müalicəsində monoterapiya və ya digər antianginal dərman vasitələrlə kombinəedilmiş şəkildə istifadə oluna bilər.
Vazospastik (Prinsmetal) stenokardiya:
Koronar arteriyalarda vazospazm ilə bağlı stenokardiya tutmalarının müalicəsi.
Monoterapiya və ya digər antianginal dərman vasitələri ilə kombinəedilmiş şəkildə istifadə oluna bilər.
Əks göstərişlər
Amlodipinə, dihidropiridinin digər törəmələrinə və ya prepratın komponentlərdən hər hansı birinə qarşı yüksək həssaslıq.
Ağır dərəcəli hipotenziya.
Şok (kardiogen şok daxil olmaqla).
Sol mədəciyin çıxış yolunun dəliyinin obstruksiyası (ağır aortal stenoz daxil olmaqla).
Miokard infarktından sonra müşahidə olunan hemodinamik qeyri-stabil ürək çatışmazlığı.
Xüsusi göstərişlər və ehtiyat tədbirləri
Ümumi
Modipin preparatının damargenişləndirici təsirin tədricən başladığına görə daxilə qəbulundan sonra kəskin hipotenziya nadir hallarda müşahidə olunur. Digər periferik vazodilatatorlar kimi Modipin, xüsusilə ciddi aortal stenozu olan xəstələrdə ehtiyatla tətbiq olunmalıdır.
Beta-blokatorların qəbulunun dayandırılması
Modipin beta-blokator deyil, ona görə də beta-blokatorların qəbulunun birdən kəsilməsi ilə bağlı ehtimal olunan arzuolunmaz reaksiyaların qarşısını almır. Belə hallarda beta-blokatorların dozası tədricən azaldılmalıdır.
Ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadəsi
Ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə ehtiyatla tətbiq olunmalıdır. Ağır ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə (Nyu-York Ürək Assosiasiyasının III-IV funksional sinifləri) aparılan plasebo nəzarətli, uzunmüddətli tədqiqatlarda bildirilən ağciyərin ödemi hallarının sayı amlodipin qəbul edilən qrupunda plasebo ilə müqayisədə daha yüksək olmuşdur.
Kalsium kanallarının blokatorları, amlodipin də daxil olmaqla, ürək-damar sistemi ilə bağlı ağırlaşmaların və ölüm halların riskinin mümkün artmasına görə durğun ürək çatışmazlığı olan xəstələrdə ehtiyatla tətbiq olunmalıdır.
Qaraciyər funksiyasının pozulması olan xəstələrdə istifadəsi
Bütün digər kalsium kanallarının antaqonistlərində olduğu kimi, Modipin preparatının yarımxaricolma dövrü qaraciyər funksiyasının pozulması olan xəstələrdə uzadılmışdır və bu xəstələr üçün dozalanmaya dair tövsiyələr mövcud deyil. Modipin belə hallarda ehtiyatla tətbiq olunmalıdır.
Yaşlı xəstələrdə istifadəsi
Yaşlı xəstələrdə dozanı ehtiyatla artırmaq lazımdır.
Böyrək çatışmazlığı olan xəstələrdə istifadəsi
Modipin bu xəstələrdə normal dozalarda istifadə oluna bilər. Amlodipinin plazma konsentrasiyasında dəyişiklikləri böyrək çatışmazlığının dərəcəsi ilə bağlı deyil. Amlodipin dializ vasitəsilə xaric olunmur.
Hər Modipin tabletinin tərkibində 1 mmol-dan (23 mq-dan) az, yəni əhəmiyyətsiz miqdarda, natrium var.
Digər dərman vasitələri ilə qarşılıqlı təsiri
Digər dərman vasitələrin amlodipinə təsiri
CYP3A4 inhibitorları: Hipertenziya olan yaşlı xəstələrdə (69-87 yaşında) 5 mq amlodipinin gündə 180 mq dozada diltiazemlə birlikdə istifadəsi amlodipinin biomənimsənilməsinin 57% artması ilə nəticələnmişdir. Sağlam könüllülərdə (18-43 yaşında) eritromisinlə birlikdə istifadəsi amlodipinin biomənimsənilməsini əhəmiyyətli dərəcədə dəyişdirməmişdir. Bu göstəricilər kliniki cəhətdən əhəmiyyətsiz olsa da, yaşlılarda farmakokinetik dəyişikliklər daha əhəmiyyətli ola bilər.
CYP3A4 güclü inhibitorları (məs., ketokonazol, itrakonazol, ritonavir) amlodipinin plazma konsentrasiyasını diltiazemdən daha tez yüksələ bilər. Amlodipinin CYP3A4 inhibitorları ilə birlikdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır.
CYP3A4 induktorları: CYP3A4 induktorların amlodipinə təsiri haqqında hər hansı bir məlumat mövcud deyil. CYP3A4 induktorları (rifampisin, deşilmiş dazıotu kimi) amlodipinin plazma konsentrasiyalarını azalda bilər. Amlodipin CYP3A4 induktorları ilə birlikdə ehtiyatla istifadə olunmalıdır.
Greypfrut şirəsi: Bəzi xəstələrdə qreypfrut və ya qreypfrut şirə ilə qəbulu amlodipinin biomənimsənilməsini yüksələ bilər, bu da hipotenziv təsirinin artmasına səbəb olur. Buna görə amlodipinin qreypfrut şirə ilə eyni zamanda qəbulu tövsiyə olunmur.
Dantrolen (infuziya): Hiperkaliemiya yaranma ehtimalına görə bədhassəli hipertermiyaya şübhə olunduqda və bədhassəli hipertermiyanın müalicəsində amlodipin kimi kalsium kanallarının blokatorları ilə birlikdə istifadəsindən qaçınılması tövsiyə olunur.
Amlodipinin digər dərman vasitələrinə təsiri
Amlodipinin hipotenziv təsiri digər antihipertenziv təsirinə malik olan dərman vasitələrinin hipotenziv effektini gücləndirir.
Klinik tədqiqatlarda göstərilmişdir ki, amlodipin atorvastatin, diqoksin, varfarin və ya siklosporin kimi dərman vasitələrinin farmakokinetikasını dəyişmir.
Simvastatin: Amlodipinin 10 mq-lıq təkrarlayan dozalarda 80 mq simvastatin ilə birlikdə istifadəsi, tək simvastatinin qəbulu ilə müqayisədə, simvastatinin biomənimsənilməsinin 77% artmasına səbəb olur. Amlodipinlə müalicə alan xəstələrdə simvastatinin gündəlik dozası 20 mq-dan çox olmamalıdır.
Hamiləlik və laktasiya dövründə istifadəsi
Hamilə qadınlara preparatın təhlükəsizliyi öyrənilməmişdir. Bu səbəbdən hamiləlik dövründə preparatın istifadəsi yalnız ana üçün ehtimal olunan fayda döl üçün potensial riskdən üstün olduqda tövsiyə olunur.
Preparatın ana südünə keçməsi haqqında məlumat yoxdur. Ona görə də laktasiya dövründə uşaqların ana südü ilə qidalandırılmasının faydası/ana üçün müalicənin faydası nisbətinin qiymətləndirilməsindən sonra ya qidalandırılma, ya da müalicə dayandırılmalıdır.
Nəqliyyat vasitələrini və digər potensial təhlükəli mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə təsiri
Amlodipin nəqliyyat vasitələrini və digər mexanizmləri idarəetmə qabiliyyətinə yüngül və ya orta dərəcədə təsir göstərə bilər. Müalicə zamanı başgicəllənmə, baş ağrısı, yorğunluq və ya ürəkbulanma müşahidə olunduqda reaksiya vermə qabiliyyəti pozula bilər. Xüsusilə müalicənin başlanğıcında ehtiyatlı olunması tövsiyə olunur.
İstifadə qaydası və dozası
Modipin tabletləri daxilə, yemək qəbulundan asılı olmayaraq tətbiq olunur.
Böyüklər
Hipertoniyanın və stenokardiyanın müalicəsində tövsiyə olunan başlanğıc doza gündə 1 dəfə 5 mq təşkil edir və xəstənin müalicəyə fərdi cavabına görə doza gündə maksimum 10 mq-a qədər artırıla bilər.
Hipertoniyanın müalicəsində tiazid diuretiklərlə, alfa-blokatorlarla, beta-blokatorlarla və ya AÇF inhibitorları ilə kombinəedilmiş şəkildə istifadə olunur. Stenokardiyanın müalicəsində monoterapiya şəklində və ya digər antianginal dərman vasitələrin - nitratların və/və ya beta-adrenoblokatorların adekvat dozalarına refrakterlik göstərən xəstələrə kombinəedilmiş şəkildə təyin etmək olar.
Tiazid diuretiklərlə, beta-blokatorlarla və ya AÇF inhibitorları ilə birgə istifadə zamanı Modipin preparatının dozanın tənzimlənməsi tələb olunmur.
Xüsusi qrup xəstələrə dair əlavə məlumat
Qaraciyər çatışmazlığı
Yüngül və orta dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı olan xəstələr üçün dozalanmaya dair tövsiyələr mövcud deyil, bu səbəbdən dozalanma rejimi ehtiyatla təyin olunmalıdır və müalicə ən aşağı doza ilə başlanmalıdır. Ağır dərəcədə olan qaraciyər çatışmazlığında amlodipinin farmakokinetikası öyrənilməmişdir. Amlodipinlə müaliəsi ən aşağı doza ilə başlanmalıdır və ağır dərəcədə qaraciyər çatışmazlığı zamanı doza tədricən artırılmalıdır.
Böyrək çatışmazlığı
Modipin bu xəstələrdə normal dozalarda istifadə oluna bilər. Amlodipinin plazma konsentrasiyasında dəyişiklikləri böyrək çatışmazlığının dərəcəsi ilə bağlı deyil. Amlodipin dializ vasitəsilə xaric olunmur.
Pediatrik xəstələr
6-17 yaş arasında olan uşaqlarda hipertenziya zamanı tövsiyə olunan başlanğıc doza gündə 1 dəfə 2,5 mq təşkil edir. Dörd həftədən sonra lazımi qan təzyiqinin səviyyəsinə nail olmadıqda doza gündə 5 mq-a qədər artırıla bilər. 5 mq-dan çox gündəlik dozanın tətbiqi pediatrik xəstələrdə öyrənilməmişdir.
Amlodipinin 6 yaşa qədər uşaqlarda qan təzyiqinə təsiri öyrənilməmişdir.
Yaşlı xəstələr
Modipin hipertenziya olan yaşlı və ya gənc xəstələrdə eyni dozalarda istifadə etdikdə bənzər dərəcədə yaxşı dözümlənilmişdir. Buna görə yaşlılarda normal dozada tətbiqi tövsiyə olunur, doza artırılması isə ehtiyatla aparılmalıdır.
Əlavə təsirləri
Ən çox aşağıdakı əlavə təsirlər haqqında bildirilmişdir: yuxuculluq, başgicəllənmə, başağrısı, ürəkdöyünmə, istilik hissi, abdominal ağrılar, ürəkbulanma, topuqlarda ödem, yorğunluq.
Əlavə təsirlərin rastgəlmə tezliyi: çox tez-tez (≥1/10); tez-tez (≥1/100-dən <1/10-dək); bəzən (≥1/1000-dən <1/100-dək); nadir (≥1/10000-dən <1/1000-dək); çox nadir (<1/10000); məlum olmayan tezlikdə (mövcud məlumatlar başvermə tezliyini müəyyən etmək üçün kifayət deyil).
Qanyaradıcı və limfa sisteminə
çox nadir: trombositopeniya, leykopeniya.
İmmun sistemə
çox nadir: allergik reaksiyalar.
Maddələr mübadiləsinə və qidalanmaya
çox nadir: hiperqlikemiya.
Psixi pozulmalar
bəzən: yuxusuzluq, əhval-ruhiyyənin pozulması (həyəcanlılıq daxil olmaqla), depressiya;
nadir: şüurun dolaşıqlığı.
Sinir sisteminə
tez-tez: yuxululuq, başgicəllənmə, baş ağrısı (xüsusilə müalicənin əvvəlində);
bəzən: tremor, dadbilmə qabiliyyətinin pozulması, bayılma, hipesteziya, paresteziya;
çox nadir: hipertenziya, periferik neyropatiya.
Görmə orqanına
bəzən: görmənin pozulması (diplopiya daxil olmaqla).
Eşitmə orqanına və labirint sisteminə
bəzən: qulaqlarda küy.
Ürək-damar sisteminə
tez-tez: ürəkdöyünmə; istilik hissi;
bəzən: hipotenziya;
çox nadir: miokard infarkti, aritmiya (bradikardiya, mədəcik taxikardiyası, qulaqcıq fibrillyasiyası daxil olmaqla), vaskulit.
Tənəffüs sisteminə, döş qəfəsi və divararası orqanlarına
bəzən: təngnəfəslik, rinit;
çox nadir: öskürək.
Həzm sisteminə
tez-tez: qarın nahiyəsində ağrılar, ürəkbulanma;
bəzən: qusma, dispepsiya, bağırsaq peristaltikasının dəyişilməsi (diareya və qəbizlik daxil olmaqla), ağızda quruluq;
çox nadir: hipertrofik gingivit, pankreatit, qastrit.
Hepatobiliar sistemə
çox nadir: hepatit, sarılıq, qaraciyər fermentlərin səviyyəsinin artması (əsasən xolestazla bağlı).
Dəri və dərialtı piy toxumasına
bəzən: alopesiya, purpura, hiperhidroz, qaşınma, dərinin solğunlaşması, səpgi, ekzantema;
çox nadir: angioödem, multiformalı eritema, məxmərək, eksfoliativ dermatit, Stivens-Conson sindromu, Kvinke ödemi, fotohəssaslıq.
Sümük-əzələ sisteminə və birləşdirici toxumaya
tez-tez: topuqlarda ödem;
bəzən: artralgiya, qıcolmalar, mialgiya, bel ağrısı.
Böyrək və sidikçıxarıcı yollarına
bəzən: tez-tez sidik ifrazı, sidik ifrazının pozulması, nikturiya.
Reproduktiv sisteminə və süd vəzilərinə
bəzən: impotensiya, ginekomastiya.
Ümumi pozulmalar və yerli reaksiyalar
tez-tez: yorğunluq, ödem;
bəzən: sinə ağrısı, asteniya, halsızlıq, ağrılar.
Araşdırmalar
bəzən: bədən çəkisinin artması/azalması.
Tək-tək hallarda ekstrapiramidal sindrom haqqında məlumat verilmişdir.
Şübhəli əlavə reaksiyalar haqqında məlumat
Dərman vasitəsinin qeydiyyata alınmasından sonra şübhəli əlavə reaksiyalar haqqında həkimə məlumatın verilməsi vacibdir. Belə məlumatlar dərman vasitəsinin fayda/risk nisbətinə nəzarətinin davam etdirilməsinə imkan verir.
Arzuolunmaz effektlər baş verdikdə həkimə müraciət edin.
Doza həddinin aşılması
İnsanlarda qəsdən doza aşılmasına dair məlumat məhduddur.
Simptomlar
Mövcud məlumatlara görə yüksək miqdarda qəbul olunduqda həddindən artıq periferik vazodilatasiyanın və mümkün reflektor taxikardiyanın yaranmasına səbəb ola bilər.
Müalicəsi
Amlodipinin doza aşılması ilə bağlı klinik cəhətdən əhəmiyyətli hipotenziya zamanı ürək və tənəffüs funksiyaların sıx izlənməsi, aşağı ətrafların qaldırılması, dövr edən mayenin həcmi və sidiyin xaric olunmasının nəzarət edilməsi daxil olmaqla, ürək-damar sisteminin fəaliyyətinin aktiv dəstəklənmsi tələb olunur.
Vaskulyar tonus və qan təzyiqini bərpa etmək üçün istifadəsinə dair əks göstəriş olmadıqda vazokonstriktorların təyini effektiv ola bilər. Kalsium kanalları blokadasının nəticələrini aradan qaldırmaq üçün kalsium qlükonatın venadaxili yeridilməsi effektiv ola bilər.
Bəzi hallarda mədənin yuyulması effektiv ola bilər. Sağlam könüllülərdə 10 mq amlodipin qəbulundan dərhal sonra və ya 2 saat ərzində aktivləşdirilmiş kömür tətbiq olunduqda amlodipinin sorulmasında əhəmiyyətli azalması müşahidə olunmuşdur. Amlodipin yüksək dərəcədə züllallara bağlı olduğu üçün dializ qüman ki, effektiv olmayacaq.
Buraxılış forması
Modipin 5 mq və ya 10 mq tablet, blisterdə. 2 və ya 3 blister (20 və ya 30 tablet) içlik vərəqə ilə birlikdə karton qutuya qablaşdırılır.
Saxlanma şəraiti
30 °C-dən yüksək olmayan temperaturda, qaranlıq, uşaqların əli çatmayan yerdə və öz qutusunda saxlanılmalıdır.
Yararlılıq müddəti
4 il.
Yararlılıq müddəti bitdikdən sonra istifadə etmək olmaz.
Aptekdən buraxılma şərti
Resept əsasında buraxılır.
Qeydiyyat sahibi
Deva Holding A. Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad. №1
Küçükçekmece/İstanbul/Türkiyə
İstehsalçı
Deva Holding A.Ş.
Çerkezköy Organize Sanayi Bölgesi
Karaağaç Mah., Atatürk Cad. №32
Kapaklı/Tekirdağ/Türkiyə

DEVA

Asfarma

Инструкция по медицинскому применению препарата

Модипин таблетки
Modipin™

Международное непатентованное название: Amlodipine
Состав
1 таблетка содержит:
Активное вещество: 5 мг или 10 мг амлодипина (в форме амлодипина безилата)
Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая (PH102), кальция гидрофосфат безводный, натрия крахмала гликолат, магния стеарат.
Описание
Таблетки белого цвета, круглой формы, слегка выпуклые, однородные, с риской на одной стороне таблетки.
Фармакотерапевтическая группа
Блокатор кальциевых каналов.
Код АТХ: C08CA01
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Антигипертензивное лекарственное средство, вазодилататор. Амлодипин - блокатор кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Посредством блокирования «медленных» кальциевых каналов гладкой мускулатуры периферических и коронарных сосудов амлодипин тормозит поступление кальция через клеточную мембрану в клетки сердечной мышцы и гладкой мускулатуры стенки сосудов. Гипотензивное действие амлодипина обусловлено прямым вазодилатирующим влиянием на гладкие мышцы сосудов.
Точный механизм действия амлодипина, направленный на уменьшение симптомов стенокардии, не был полностью установлен, однако известно, что амлодипин уменьшает ишемию следующими двумя путями:
1. Посредством расширения периферических артериол и уменьшения общего периферического сосудистого сопротивления амлодипин уменьшает постнагрузку на сердце. Частота сердечных сокращений не уменьшается, вследствие снижения нагрузки на сердце потребление энергии и потребность миокарда в кислороде уменьшаются.
2. Амлодипин расширяет коронарные сосуды (артерии и артериолы) как в нормальных, так и в ишемизированных участках. Это расширение увеличивает снабжение миокарда кислородом у пациентов с коронарной вазоконстрикцией (при стенокардии Принцметала или других видах стенокардии).
У пациентов с артериальной гипертонией разовая суточная доза амлодипина клинически значимо снижает артериальное давление в течение 24 часов в положении больного как лежа, так и стоя. В связи с постепенным развитием эффекта препарат не вызывает резкого снижения АД. Амлодипин не оказывает какие-либо неблагоприятные метаболические эффекты, не влияет на плазменные показатели липидов и поэтому является подходящим для применения у пациентов с астмой, диабетом, подагрой.
Применение при сердечной недостаточности
Исследования гемодинамики и контролируемые клинические испытания с физической нагрузкой у пациентов с сердечной недостаточностью II-IV функционального класса по классификации Нью Йоркской Ассоциации Сердца (*NYHA– New York Heart Association*) показали, что амлодипин не вызывает ухудшения их состояния по таким критериям, как толерантность к физической нагрузке, фракция выброса левого желудочка и клиническая симптоматика.
Применение у педиатрических пациентов (6-17 лет)
Исследования, проведенные у 268 пациентов в возрасте 6-17 лет с преимущественно вторичной артериальной гипертензией, показали, что применение амлодипина в дозе 2,5 мг и 5 мг значительно снижает АД по сравнению с плацебо. Разница между этими двумя дозами статистически незначительна. Отдаленные эффекты амлодипина на рост, половое созревание и общее развитие не установлены. Также не установлен отдаленный эффект применения амлодипина в детском возрасте на снижение процентности заболеваний сердечно-сосудистой системы и случаев смертности во взрослом периоде.
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь в терапевтических дозах амлодипин хорошо всасывается, максимальная концентрация в крови достигается в течение 6-12 часов. Абсолютная биодоступность препарата составляет 64-80%. Прием пищи не влияет на всасываемость амлодипина.
Распределение
Объем распределения составляет приблизительно 21 л/кг. Исследования *in vitro* показали, что около 97,5% амлодипина связывается с белками плазмы.
Биотрансформация
Равновесная концентрация амлодипина в плазме достигается после непрерывного применения в течение 7-8 дней. Амлодипин подвергается экстенсивному метаболиму в печени с образованием неактивных метаболитов; 10% препарата в неизменном виде и 60% - в виде метаболитов выделяется с мочой.
Выведение
Терминальный период полувыведения составляет приблизительно 35-50 ч и соответствует однократной суточной дозе.
Показания к применению
1.Эссенциальная гипертензия
При эссенциальной гипертонии можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными препаратами.
2. Ишемическая болезнь сердца
Хроническая стабильная стенокардия:
При симптоматическом лечении хронической стабильной стенокардии можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными препаратами.
Вазоспастическая стенокардия Принцметала:
Лечение приступов стенокардии, связанных со спазмом коронарных артерий.
Можно применять в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными препаратами.
Противопоказания
Повышенная чувствительность к амлодипину, другим производным дигидропиридина или к какому-либо компоненту препарата.
Тяжелая артериальная гипотензия.
Шок (включая кардиогенный шок).
Обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз).
Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда.
Особые указания
Общие
Ввиду того, что сосудорасширяющий эффект препарата Модипин наступает постепенно, сообщалось о редких случаях острой гипотонии после приема препарата внутрь. Как и другие периферические вазодилататоры, Модипин следует применять с осторожностью у пациентов с тяжелым аортальным стенозом.
Прекращение применения бета-блокаторов
Модипин не является бета-блокатором, поэтому не предотвращает нежелательные реакции, возможные в связи с внезапной отменой приема препарата. В этих случаях необходимо постепенно снижать дозы бета-блокаторов.
Применение при сердечной недостаточности
Следует применять с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью. Длительные плацебо-контролируемые исследования показали, что число случаев отека легких у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью (III-IV функционального класса по классификации *NYHA*) в группе, принимающей амлодипин, было выше, чем в группе, принимающей плацебо.
Блокаторы кальциевых каналов, включая амлодипин, следует применять с осторожностью у пациентов с застойной сердечной недостаточностью в связи с возможным повышением риска осложнений, связанных с сердечно-сосудистой системой, и случаев смертности.
Применение при нарушении функции печени
Как и при всех других антагонистах кальциевых каналов, у пациентов с нарушенной функцией печени период полувыведения амлодипина увеличивается, рекомендации по дозировке препарата в этом случае не разработаны, ввиду чего препарат следует применять с осторожностью.
Применение у пожилых пациентов
Пациентам пожилого возраста следует с осторожностью повышать дозу.
Применение при почечной недостаточности
Препарат может применяться в обычных дозах для лечения больных с почечной недостаточностью. Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.
Каждая таблетка препарата Модипин содержит менее 1 ммоль (менее 23 мг) натрия, то есть в незначительном количестве.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Действие других лекарственных средств на амлодипин
Ингибиторы CYP3A4: У пациентов пожилого возраста (69-87 лет) одновременное применение амлодипина в дозе 5 мг и дилтиазема в дозе 180 мг в день приводит к увеличению биодоступности амлодипина на 57%. У здоровых добровольцев (18-43 лет) одновременное применение с эритромицином существенно не изменяло биодоступность амлодипина. Эти показатели, хотя и не являются клинически значимыми, у пожилых пациентов изменения фармакокинетики могут быть более значительными. Мощные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол, итраконазол, ритонавир) могут быстрее, чем дилтиазем, увеличить концентрацию амлодипина в плазме. Следует с осторожностью применять амлодипин с ингибиторами CYP3A4.
Индукторы CYP3A4: Нет никакой информации относительно влияния индукторов CYP3A4 на амлодипин. При совместном применении индукторы CYP3A4 (такие как рифампицин, зверобой продырявленный) могут снизить концентрацию амлодипина в плазме. Следует с осторожностью применять амлодипин с индукторами CYP3A4.
Грейпфрутовый сок: Одновременное применение амлодипина с грейпфрутом или соком грейпфрута не рекомендуется, так как возможное повышение биодоступности амлодипина может вызвать усиление его гипотензивного действия.
Дантролен (инфузия): После применения верапамила и в/в дантролена у животных наряду с гиперкалиемией отмечались фибрилляция желудочков с летальным исходом и кардиоваскулярный коллапс. Из-за риска развития гиперкалиемии при подозрении и лечении злокачественной гипертермии рекомендуется избегать применения блокаторов кальциевых каналов типа амлодипина.
Действие амлодипина на другие лекарственные средства
Амлодипин усиливает гипотензивное действие других лекарственных средств, обладающих антигипертензивным эффектом.
Клинические исследования показали, что амлодипин не изменяет фармакокинетику аторвастатина, дигоксина, варфарина и циклоспорина.
Симвастатин: Многократное применение амлодипина в дозе 10 мг и симвастатина в дозе 80 мг повышает биодоступность симвастатина на 77% по сравнению с приемом только симвастатина. У пациентов, принимающих амлодипин, в случае совместного применения доза симвастатина не должна превышать 20 мг.
Применение во время беременности и в период лактации
Безопасность применения препарата при беременности не установлена, поэтому применение возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превосходит потенциальный риск для плода.
Нет данных относительно выведении препарата с грудным молоком. В связи с этим при необходимости применения препарата следует прекратить грудное вскармливание.
Влияние на способность управления транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами
Амлодипин может в легкой или средней степени оказывать влияние на способность к управлению автотранспортом или другими механизмами. Во время лечения вследствие развития головокружения, головной боли, повышенной утомляемости или тошноты возможно замедление скорости реакции. Рекомендуется быть осторожным, особенно в начале курса лечения.
Способ применения и дозы
Модипин применяется внутрь, независимо от приема пищи.
Взрослые
При лечении артериальной гипертензии и стенокардии рекомендуемая начальная доза составляет 5 мг 1 раз/сут; в зависимости от индивидуального ответа пациента на лечение суточная доза может быть повышена максимум до 10 мг.
При лечении артериальной гипертензии препарат назначается в комбинации с тиазидными диуретиками, альфа-блокаторами, бета-блокаторами или ингибиторами АПФ.
При лечении стенокардии препарат можно назначать в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами у пациентов, рефрактерных к лечению нитратами и/или бета адреноблокаторами в адекватных дозах.
При одновременном применении с тиазидными диуретиками, бета-блокаторами или ингибиторами АПФ коррекции дозы препарата Модипин не требуется.
Дополнительные данные, связанные со специальными группами больных
Печеночная недостаточность
Рекомендации по дозировке препарата при печеночной недостаточности легкой и средней степени не разработаны, поэтому режим дозирования следует назначать с осторожностью. начиная с минимальных доз. Фармакокинетика амлодипина при тяжелой печеночной недостаточности не изучена; лечение в таких случаях следует начинать с минимальных доз и постепенно повышать дозу.
Почечная недостаточность
Модипин может применяться в обычных дозах для лечения больных с почечной недостаточностью. Изменения концентрации амлодипина в плазме не коррелируют со степенью нарушения функции почек. Амлодипин не выводится из организма посредством диализа.
Педиатрическая группа
У детей 6-17 лет рекомендуемая начальная доза при гипертензии составляет 2,5 мг 1 раз/сут.
Если через 4 недели не достигнут желаемый показатель АД, суточную дозу можно повысить до 5 мг.
Применение препарата в суточных дозах выше 5 мг у педиатрических пациентов не изучено.
Действие на артериальное давление амлодипина у детей до 6 лет не изучено.
Пожилые пациенты
При применении в одинаковых дозах у пожилых и молодых пациентов препарат одинаково хорошо переносится, поэтому рекомендуется использование препарата в обычных дозах у пожилых, а повышать дозу следует с осторожностью.
Побочные действия
Сообщалось о следующих наиболее часто встречающихся побочных реакциях: сонливость, головокружение, головная боль, сердцебиение, покраснение кожи, боли в области живота, тошнота, отеки лодыжек, усталость.
Частота возникновения побочных действий: очень часто (≥1/10); часто (от ≥1/100 до <1/10); нечасто (от ≥1/1000 до <1/100); редко (от ≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000); с неизвестной частотой (не могут быть оценены на основе имеющихся данных).
Со стороны кроветворной и лимфатической системы
очень редко: тромбоцитопения, лейкопения.
Со стороны иммунной системы
очень редко: аллергические реакции.
Со стороны обмена веществ и питания
очень редко: гипергликемия.
Со стороны психики
нечасто: бессонница, изменение настроения (включая тревожность), депрессия;
редко: спутанность сознания.
Со стороны нервной системы
часто: сонливость, головокружение, головная боль (особенно в начале лечения);
нечасто: тремор, нарушение вкуса, обморок, гипестезия, парестезия;
очень редко: гипертензия, периферическая нейропатия.
Со стороны органа зрения
нечасто: нарушение зрения (включая диплопию).
Со стороны органа слуха и лабиринтной системы
нечасто: звон в ушах.
Со стороны сердечно-сосудистой системы
часто: сердцебиение, ощущение жара;
нечасто: гипотензия;
очень редко: инфаркт миокарда, аритмия (в т.ч. брадикардия, желудочковая тахикардия, фибрилляция предсердий), васкулит.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения
нечасто: одышка, ринит;
очень редко: кашель.
Со стороны пищеварительной системы
часто: боли в области живота, тошнота;
нечасто: рвота, диспепсия, изменение кишечной перистальтики (включая диарею и запор), сухость во рту;
очень редко: гипертрофический гингивит, панкреатит, гастрит.
Со стороны гепатобилиарной системы
очень редко: гепатит, желтуха, повышение уровня ферментов печени (в основном связан