

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІФЕДИПІН

(NIFEDIPINE)

Склад:

діюча речовина: ніфедипін;

1 таблетка містить ніфедипіну 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), полісорбат 80, титану діоксид (E 171), поліетиленгліколь 6000, тальк, хіноліновий жовтий (E 104).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, жовтого кольору, верхня і нижня поверхні яких опуклі. На розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини. Похідні дигідропіридину.

Код АТХ C08C A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ніфедипін – селективний блокатор кальцієвих каналів, похідна речовина дигідропіридину. Гальмує надходження кальцію у кардіоміоцити та клітини гладкої мускулатури судин. Має антиангінальний та антигіпертензивний ефекти. Знижує тонус гладкої мускулатури судин. Розширює коронарні та периферичні артерії, знижує загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск та незначною мірою – скоротливість міокарда, зменшує післянавантаження та потребу міокарда в кисні. Покращує коронарний кровообіг. Не пригнічує провідність міокарда. При тривалому застосуванні ніфедипін може запобігати утворенню нових атеросклеротичних бляшок у коронарних судинах. На початку лікування ніфедипіном може виникати скороминуща рефлекторна тахікардія і збільшення серцевого викиду, які не

компенсують вазодилатацію, спричинену лікарським засобом. Ніфедипін посилює виведення з організму натрію та води. При синдромі Рейно лікарський засіб може запобігати або послаблювати спазм судин кінцівок.

Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо ніфедипін швидко і майже повністю (більше 90 %) абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність – майже 50 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1–3 години після прийому. Період напіввиведення – 2–5 годин. Виводиться в основному із сечею у вигляді неактивних метаболітів. Час настання клінічного ефекту: 20 хв – при пероральному прийомі, 5 хв – при сублінгвальному. Тривалість клінічного ефекту – 4–6 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія; ішемічна хвороба серця: хронічна стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ніфедипіну або будь-якого компонента лікарського засобу;
- підвищена чутливість до інших дигідропіридинів;
- кардіогенний шок;
- аортальний стеноз тяжкого ступеня;
- порфірія;
- стан під час інфаркту міокарда або протягом місяця після нього;
- вторинна профілактика інфаркту міокарда;
- комбінація з рифампіцином (через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі внаслідок індукції ферментів);
- нестабільна стенокардія;
- запальні захворювання кишечника або хвороба Крона.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, діуретичних засобів, нітрогліцерину та ізосорбїду пролонгованої дії необхідно враховувати можливість синергічної дії ніфедипіну.

Дигоксин

Ніфедипін може підвищувати концентрації дигоксину у плазмі крові. Слід контролювати концентрації дигоксину у плазмі крові та регулювати дози на початку лікування ніфедипіном у разі підвищення дози та припинення лікування ніфедипіном.

Сульфат магнію

Ніфедипін може посилювати токсичну дію сульфату магнію, що призводить до нейронм'язової блокади. Одночасне застосування ніфедипіну та сульфату магнію є небезпечним і може загрожувати життю пацієнта, тому застосовувати ці лікарські засоби разом не рекомендується.

Циметидин

Одночасне застосування ніфедипіну та циметидину може призвести до збільшення концентрації ніфедипіну у сироватці крові та посилення гіпотензивного ефекту ніфедипіну. Циметидин пригнічує активність цитохромного ізоферменту CYP3A4. Пацієнтам, які вже приймають циметидин, ніфедипін слід застосовувати з обережністю і поступовим збільшенням дози.

Хінупристин, далфопристин можуть збільшувати плазмовий рівень ніфедипіну.

Фенітоїн, карбамазепін

Застосування ніфедипіну може призвести до збільшення концентрації карбамазепіну та фенітоїну у сироватці крові. Пацієнтам, які вже приймають ніфедипін та фенітоїн чи карбамазепін одночасно, необхідно перебувати під постійним наглядом лікаря. У разі появи ознак токсичності або збільшення концентрації карбамазепіну та фенітоїну у сироватці крові слід зменшити дозу цих лікарських засобів.

Хінідин

Ніфедипін може спричинити зменшення концентрації хінідину у сироватці крові, тоді як хінідин може підвищувати чутливість пацієнта до дії ніфедипіну. Якщо пацієнту, який уже приймає хінідин, розпочали лікування ніфедипіном, слід звернути увагу на небажані ефекти ніфедипіну. Необхідно контролювати рівень хінідину у сироватці крові перед початком лікування та у разі припинення лікування ніфедипіном; також слід регулювати дозу хінідину.

Теофілін

Під час одночасного застосування ніфедипіну і теофіліну концентрація останнього у плазмі крові може підвищуватися, знижуватися або залишатися без змін. Рекомендується контролювати концентрацію теофіліну у плазмі крові та, у разі потреби, регулювати його дозу.

Рифампіцин

Одночасне застосування рифампіцину і ніфедипіну може супроводжуватися зниженням концентрації ніфедипіну у плазмі крові та, як наслідок, зменшенням його терапевтичного ефекту. У разі появи нападів стенокардії або підвищеного артеріального тиску під час одночасного застосування ніфедипіну та рифампіцину дозу ніфедипіну слід збільшити.

Дилтіазем послаблює розчинення ніфедипіну, що може зумовлювати зменшення дози.

Вінкристин

При одночасному прийомі вінкристину спостерігається ослаблення виведення вінкристину.

Цефалоспорин

При одночасному застосуванні ніфедипіну та цефалоспорину відбувається збільшення рівня цефалоспорину в плазмі.

Ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин

Одночасне застосування ніфедипіну та ітраконазолу (а також інших азольних антимікотичних засобів, еритроміцину і кларитроміцину, які уповільнюють дію цитохромного ізоферменту CYP3A4) може призвести до збільшення концентрації ніфедипіну у сироватці крові та посилення його дії. При появі побічних ефектів ніфедипіну необхідно зменшити його дозу (якщо це можливо) або припинити застосування антимікотичного засобу.

Циклоспорин, ритонавір або саквінавір

Концентрація ніфедипіну у сироватці крові та його дія можуть також посилюватися при одночасному застосуванні ніфедипіну, циклоспорину, ритонавіру або саквінавіру (ці лікарські засоби уповільнюють дію цитохромного ізоферменту CYP3A4). При появі побічних ефектів ніфедипіну необхідно зменшити його дозу.

Такролімус

У пацієнтів з трансплантатом печінки, які одночасно отримували такролімус та ніфедипін, спостерігалось підвищення концентрації такролімусу у сироватці крові (такролімус метаболізується за допомогою цитохрому CYP3A4). Значущість та клінічні наслідки цієї взаємодії не досліджувалися.

Фентаніл

У пацієнтів, які застосовують ніфедипін, фентаніл може викликати артеріальну гіпотензію. Принаймні за 36 годин до проведення планової операції із застосуванням фентанілового наркозу необхідно припинити застосування ніфедипіну.

Антикоагулянти на зразок кумарину

У пацієнтів, які застосовують антикоагулянти на зразок кумарину, спостерігалось збільшення протромбінового часу після введення ніфедипіну. Значущість цієї взаємодії не була повністю досліджена.

Метахолін

Ніфедипін може змінювати відповідну реакцію бронхів на метахолін. Лікування ніфедипіном слід припинити до проведення неспецифічного бронхопровокаційного тесту з метахоліном (по можливості).

Досвід застосування кальцієвого антагоніста німодипіну свідчить, що для ніфедипіну не виключені такі взаємодії: *карбамазепін, фенобарбітал* – зниження плазматичних рівнів ніфедипіну; при одночасному прийомі *макролідів (зокрема еритроміцину), флуоксетину, нефазодону, вальпроєвої кислоти* – зростання плазматичних рівнів ніфедипіну.

Інгібітори ВІЛ-протеази

Клінічні дослідження вивчення потенціалу взаємодії між ніфедипіном та деякими інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад ритонавіром) не проводилися. Лікарські засоби цього класу, як відомо, інгібують систему цитохрому Р450 3А4. Крім того, ці лікарські засоби інгібують *in vitro* опосередкований цитохромом Р450 3А4 метаболізм ніфедипіну. При застосуванні інгібіторів ВІЛ-протеази одночасно з ніфедипіном не можна виключити істотного збільшення його плазмової концентрації через зниження метаболізму першого проходження і зниження виведення з організму.

Азольні антимікотики

Дослідження взаємодії між ніфедипіном і деякими антимікотичними лікарськими засобами азольної групи (наприклад кетоконазолом) ще не проводилося. Лікарські засоби цього класу інгібують систему цитохрому Р450 3А4. При пероральному застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити істотного збільшення його системної біодоступності через зниження метаболізму першого проходження.

Антигіпертензивні лікарські засоби

Одночасне застосування ніфедипіну та інших антигіпертензивних лікарських засобів, наведених нижче, може призвести до збільшення антигіпертензивного ефекту:

- діуретики;
- β -адреноблокатори (також можливе виникнення серцевого нападу в окремих випадках);
- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ);
- антагоністи ангіотензинових рецепторів;
- інші антагоністи кальцію;
- α -адреноблокатори;
- інгібітори фосфодіестерази (ФДЕ) 5 типу;
- α -метилдофа.

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік може збільшувати концентрацію ніфедипіну у сироватці крові та посилювати його гіпотензивний ефект і частоту вазодилататорних побічних ефектів.

Інші види взаємодії

Застосування ніфедипіну може призвести до отримання хибнопідвищених результатів при спектрофотометричному визначенні концентрації ванілілмигдалевої кислоти у сечі (проте при застосуванні методу вискоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

Особливості застосування.

Слід з особливою обережністю призначати Ніфедипін пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, а також хворим на зловисну гіпотензію або хворим з гіповолемією (зменшення об'єму крові, що циркулює), оскільки розширення кровоносних судин може спричинити у них значне зниження артеріального тиску.

При терапії коронарного ангіоспазму в постінфарктному періоді лікування Ніфедипіном слід розпочинати приблизно через 3–4 тижні після інфаркту міокарда і лише за умови стабілізації коронарного кровообігу.

Грейпфрутовий сік пригнічує метаболізм ніфедипіну, що спричиняє підвищення концентрації останнього в плазмі крові та посилення гіпотензивної дії лікарського засобу. Застосування ніфедипіну може призвести до отримання хибнопідвищених результатів при спектрофотометричному визначенні концентрації ванілілмигдалевої кислоти у сечі (проте при застосуванні методу високоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

Необхідно бути обережним при застосуванні лікарського засобу пацієнтам із сильним звуженням шлунково-кишкового тракту через можливе виникнення обструкційних симптомів. Дуже рідко можуть виникати безоари, які можуть потребувати хірургічного втручання.

У поодиноких випадках були описані обструкційні симптоми за відсутності в анамнезі порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

Не можна застосовувати пацієнтам зі здухвинно-кишковим резервуаром (ілеостомією після проктоколектомії).

Застосування лікарського засобу може призвести до отримання хибнопозитивних результатів при рентгенівському дослідженні із використанням барієвого контрастного засобу (наприклад дефекти наповнення інтерпретуються як поліп).

Пацієнти з порушеною функцією печінки потребують ретельного спостереження, а у тяжких випадках – зниження дози.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, отже лікарські засоби, які інгібують або індують цю систему ферментів, можуть змінювати «перше проходження» або кліренс ніфедипіну.

До лікарських засобів, які є слабкими або помірними інгібіторами системи цитохрому P450 3A4 і можуть призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі, належать, наприклад:

- макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин);
- інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад ритонавір);
- азольні антимікотики (наприклад кетоконазол);
- антидепресанти нефазодон та флуоксетин;
- хінупристин/далфопристин;
- вальпроєва кислота;
- циметидин.

При супутньому застосуванні ніфедипіну з цими лікарськими засобами необхідно

контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Окремі експерименти *in vitro* виявили взаємозв'язок між застосуванням антагоністів кальцію, зокрема, ніфедипіну, та оборотними біохімічними змінами сперматозоїдів, що погіршують спроможність останніх до запліднення. У разі якщо спроби запліднення *in vitro* виявляються неуспішними, за відсутності інших пояснень, антагоністи кальцію, наприклад ніфедипін, можуть розглядатись як можлива причина цього явища.

Лікарський засіб не слід застосовувати, якщо є імовірність зв'язку між попереднім застосуванням ніфедипіну та ішемічним болям. У пацієнтів зі стенокардією напади можуть виникати частіше, а їх тривалість та інтенсивність можуть збільшуватись, особливо на початку лікування.

Лікарські засоби з діючою речовиною ніфедипін не застосовують пацієнтам з гострим нападом стенокардії.

Застосування ніфедипіну хворим на цукровий діабет може потребувати корекції лікування.

Лікарський засіб містить лактозу. Якщо у Вас встановлено непериносимість деяких цукрів, проконсультуйтеся з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

З обережністю призначають лікарський засіб при дуже низькому артеріальному тиску (тяжка артеріальна гіпотензія з показниками систолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст.), а також при вираженій слабкості серцевої діяльності (декомпенсованій серцевій недостатності).

При вираженій артеріальній гіпотензії (систолічний тиск нижче 90 мм рт. ст.), тяжких порушеннях мозкового кровообігу, вираженій серцевій недостатності, тяжкому аортальному стенозі, цукровому діабеті, порушеннях функцій печінки та нирок Ніфедипін можна застосовувати лише за умови постійного клінічного нагляду, уникаючи призначення високих доз лікарського засобу.

Пацієнтам літнього віку (після 60 років) препарат дозують з великою обережністю.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ніфедипін протипоказаний для застосування у період вагітності терміном до 20-го тижня.

Застосування ніфедипіну у період вагітності після 20-го тижня потребує ретельного індивідуального аналізу ризику користі і має розглядатися тільки якщо всі інші варіанти лікування неможливі або були неефективними.

Необхідно проводити ретельний моніторинг артеріального тиску при призначенні ніфедипіну з магнію сульфатом внутрішньовенно, оскільки існує імовірність різкого зниження артеріального тиску, що може бути загрозливим для жінки та плода.

Ніфедипін проникає у грудне молоко. Оскільки немає даних про вплив ніфедипіну на немовлят, необхідно припинити годування груддю перед початком застосування ніфедипіну.

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

При застосуванні лікарського засобу не рекомендується керувати транспортними засобами та працювати з іншими потенційно небезпечними механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Дозу лікарського засобу та тривалість курсу лікування встановлює лікар індивідуально з урахуванням ступеня тяжкості захворювання і реакції хворого на лікування.

Залежно від клінічної картини, у кожному окремому випадку основну дозу слід вводити поступово. У пацієнтів з порушеною функцією печінки може виникнути необхідність у ретельному моніторингу стану, а в тяжких випадках – у зниженні дози.

Для лікування ішемічної хвороби серця рекомендується приймати по 1 (дозування 20 мг) або по 2 (дозування 10 мг) таблетки лікарського засобу двічі на добу (40 мг/добу).

Якщо необхідні вищі дози лікарського засобу, їх слід підвищувати поступово до максимальної дози – 60 мг/добу.

Для лікування гіпертензії Ніфедипіном рекомендується приймати по 1 (дозування 20 мг) або по 2 (дозування 10 мг) таблетки двічі на добу (40 мг/добу).

При супутньому застосуванні лікарського засобу Ніфедипін з інгібіторами СYP 3A4 або індукторами СYP 3A4 може виникнути необхідність у коригуванні дози ніфедипіну або у відміні ніфедипіну.

Через виражений антиішемічний та антигіпертензивний ефект лікарського засобу його слід відмінити поступово, особливо у разі застосування високих доз.

Таблетки слід ковтати, запиваючи невеликою кількістю рідини. Лікарський засіб застосовують незалежно від вживання їжі.

Рекомендується уникати вживання грейпфрутового соку під час прийому лікарського засобу.

Рекомендований інтервал між застосуванням таблеток – 12 годин (не менше 6 годин).

Діти.

Лікарський засіб не застосовують дітям (до 18 років).

Передозування.

Симптоми: головний біль, гіперемія обличчя, пролонгована системна гіпотензія, відсутність пульсу на периферичних артеріях. У тяжких випадках спостерігаються тахікардія або брадикардія, порушення функції синусового вузла, уповільнення атріовентрикулярної

провідності, гіперглікемія, метаболічний ацидоз і гіпоксія, колапс із втратою свідомості та кардіогенний шок, що супроводжується набряком легенів, порушення свідомості аж до коми.

Лікування. Заходи для надання невідкладної допомоги в першу чергу повинні бути спрямовані на виведення лікарського засобу з організму та відновлення стабільної гемодинаміки. У хворих необхідно постійно контролювати функції серцево-судинної та дихальної систем, рівні цукру та електролітів (калій, кальцій) у плазмі крові, добовий діурез і об'єм крові, що циркулює. Можливо введення лікарських засобів, що містять кальцій. Якщо введення кальцію недостатньо ефективне, доцільним є застосування таких симпатоміметиків, як допамін або норадреналін, для стабілізації артеріального тиску. Дози цих лікарських засобів підбирають з урахуванням досягнутого лікувального ефекту. Брадикардію можна усунути застосуванням бета-симпатоміметиків. При уповільненні серцевого ритму, що загрожує життю, рекомендується застосування штучного водія ритму. До додаткового введення рідини слід підходити дуже обережно, оскільки при цьому підвищується небезпека перевантаження серця.

Оскільки для ніфедипіну характерний високий ступінь зв'язування з білками плазми крові та відносно невеликий об'єм розподілу, гемодіаліз неефективний, проте рекомендується проведення плазмаферезу.

Побічні реакції.

Побічні реакції подано за системами органів.

З боку серцевої системи: посилене серцебиття; тахікардія; на початку терапії у пацієнтів, хворих на стенокардію, можливе збільшення частоти, тривалості нападів або зростання тяжкості симптомів; випадки безсимптомної ішемії міокарда, загострення наявної ішемії міокарда, порушення серцевої провідності, біль у грудях (стенокардія).

З боку системи крові та лімфатичної системи: зміна показників формули крові, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, апластична анемія; агранулоцитоз.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, слабкість; парестезія, підвищена збудливість, порушення сну (безсоння, сонливість, неспокійний сон), порушення рівноваги, депресія; тремтіння, розлад координації рухів, відчуття небезпеки, дизестезія, мігрень, втрата свідомості.

З боку органів зору: тимчасова сліпота при максимальній концентрації ніфедипіну у сироватці крові, тимчасова ішемія сітківки, надмірне сльозовиділення (лакринація); зменшення гостроти зору, біль в очах.

З боку органів слуху та внутрішнього вуха: дзвін у вухах.

З боку дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння: диспное; носова кровотеча; інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель та закладеність носа; ангіоневротичний набряк.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор; діарея, нудота, біль у животі, сухість у ротовій порожнині, метеоризм; блювання, гіпертрофія ясен, відрижка; випорожнення чорного кольору, печія, порушення смаку, дисфагія, кишкова непрохідність, виразка кишечника, недостатність гастроезофагеального сфінктера.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: поліурія, ніктурія; гематурія, дизурія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, почервоніння, еритема щік (почервоніння обличчя); кропив'янка, надмірне потовиділення, озноб, пурпура; у випадках тривалого застосування ніфедипіну можлива гіперплазія ясен, що цілком минає після відміни лікарського засобу; токсикодермальний некроліз, синдром Стівенса – Джонсона, ексфоліативний дерматит, поліморфна еритема, реакція фоточутливості, алопеція.

З боку імунної системи: алергічні реакції, ангіоневротичний набряк; свербіж, кропив'янка, висипання; анафілактична/анафілактоїдна реакція.

З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини: болі у спині, міалгія, набряки суглобів; подагра, артралгія, артрит з наявністю позитивних антиядерних антитіл; м'язові судоми.

З боку метаболізму та травлення: гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет), збільшення маси тіла, безоар.

З боку судинної системи: набряк ступень, щиколоток чи гомілок, вазодилатація; артеріальна гіпотензія, симптоматична гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: холестази; токсико-алергічний гепатит, жовтяниця, транзиторне підвищення активності ферментів печінки.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: гінекомастія – процес є оборотним, симптоми минають після припинення прийому ніфедипіну; еректильна дисфункція.

Загальні порушення: погане самопочуття, гарячка, неспецифічний біль.

Психічні розлади: депресія, параноїдальний синдром, тривога, зниження лібідо.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 20300, Черкаська обл., місто Умань, вулиця Стара прорізна, будинок 8.

ИНСТРУКЦИЯ**по медицинскому применению лекарственного средства****НИФЕДИПИН****(NIFEDIPINE)****Состав:**

действующее вещество: нифедипин;

1 таблетка содержит нифедипина 10 мг или 20 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, гипромелоза (гидроксипропилметилцеллюлоза), полисорбат 80, титана диоксид (Е 171), полиэтиленгликоль 6000, тальк, хинолиновый желтый (Е 104).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки круглой формы, покрытые оболочкой, желтого цвета, верхняя и нижняя поверхности которых выпуклые. На изломе при рассматривании под лупой видно ядро, окруженное одним сплошным слоем.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные антагонисты кальция с преимущественным действием на сосуды. Производные дигидропиридина.

Код АТХ C08C A05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Нифедипин – селективный блокатор кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Тормозит поступление кальция в кардиомиоциты и клетки гладкой мускулатуры сосудов. Оказывает антиангинальный и антигипертензивный эффекты. Снижает тонус гладкой мускулатуры сосудов. Расширяет коронарные и периферические артерии, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление и незначительно – сократимость миокарда, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде. Улучшает коронарный кровоток. Не угнетает проводимость миокарда. При длительном применении нифедипин может предупреждать образование новых атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах. В начале лечения нифедипином могут отмечаться преходящая рефлекторная тахикардия и увеличение сердечного выброса, не компенсирующие вазодилатацию, вызванную лекарственным средством. Нифедипин усиливает выведение из организма натрия и воды. При синдроме Рейно лекарственное средство может предупреждать или уменьшать спазм сосудов конечностей.

Фармакокинетика.

При приеме внутрь нифедипин быстро и почти полностью (более 90 %) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Биодоступность – около 50 %. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-3 ч после приема. Период полувыведения – 2-5 часов. Выводится в основном с мочой в виде неактивных метаболитов. Время наступления клинического эффекта: 20 мин – при пероральном приеме, 5 мин – при сублингвальном. Длительность клинического эффекта – 4-6 ч.

Клинические характеристики.

Показания.

Артериальная гипертензия; ишемическая болезнь сердца: хроническая стабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к действующему веществу или к любому из компонентов лекарственного средства;
- повышенная чувствительность к другим дигидропиридинам;
- кардиогенный шок;
- аортальный стеноз тяжелой степени;
- порфирия;
- состояние во время инфаркта миокарда или на протяжении месяца после него;
- вторичная профилактика инфаркта миокарда;

- комбинация с рифампицином (из-за невозможности достичь эффективных уровней нифедипина в плазме вследствие индукции ферментов);
- нестабильная стенокардия;
- воспалительные заболевания кишечника или болезнь Крона.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

При одновременном применении антигипертензивных средств, бета-блокаторов, диуретических средств, нитроглицерина и изосорбида пролонгированного действия необходимо учитывать возможность синергического действия нифедипина.

Дигоксин

Нифедипин может повышать концентрацию дигоксина в плазме крови. Следует контролировать концентрацию дигоксина в плазме крови и регулировать дозу в начале лечения нифедипином при повышении дозы и прекращении лечения нифедипином.

Сульфат магния

Нифедипин может усиливать токсическое действие сульфата магния, что приводит к нейромышечной блокаде. Одновременное применение нифедипина и сульфата магния является опасным и может угрожать жизни пациента, поэтому применять эти лекарственные средства вместе не рекомендуется.

Циметидин

Одновременное применение нифедипина и циметидина может привести к повышению концентрации нифедипина в плазме крови и усилению гипотензивного эффекта нифедипина. Циметидин подавляет активность цитохромного изофермента CYP3A4. Пациентам, которые уже принимают циметидин, нифедипин следует применять с осторожностью и постепенным увеличением дозы.

Хинупристин, далфопристин могут увеличивать плазменный уровень нифедипина.

Фенитоин, карбамазепин

Применение нифедипина может привести к увеличению концентрации карбамазепина и фенитоина в плазме крови. Пациентам, которые уже принимают нифедипин и фенитоин или карбамазепин одновременно, необходимо находиться под постоянным наблюдением врача. В случае появления признаков токсичности или увеличения концентрации карбамазепина и фенитоина в плазме крови следует уменьшить дозу этих лекарственных средств.

Хинидин

Нифедипин может вызвать уменьшение концентрации хинидина в сыворотке крови, тогда как хинидин может повышать чувствительность пациента к действию нифедипина. Если пациенту, который уже принимает хинидин, начали лечение нифедипином, следует обратить внимание на побочные эффекты нифедипина. Необходимо контролировать уровень хинидина в сыворотке

крови перед началом лечения и в случае прекращения лечения нифедипином; также следует регулировать дозу хинидина.

Теофиллин

При одновременном применении нифедипина и теофиллина концентрация последнего в плазме крови может повышаться, снижаться или оставаться без изменений. Рекомендуется контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови и, в случае необходимости, регулировать его дозу.

Рифампицин

Одновременное применение рифампицина и нифедипина может сопровождаться снижением концентрации нифедипина в плазме крови и, как следствие, уменьшением его терапевтического эффекта. В случае появления приступов стенокардии или повышенного артериального давления при одновременном применении нифедипина и рифампицина дозу нифедипина следует увеличить.

Дилтиазем ослабляет растворение нифедипина, что может обуславливать снижение дозы.

Винкристин

При одновременном приеме винкристина наблюдается ослабление выведения винкристина.

Цефалоспорин

При одновременном применении нифедипина и цефалоспорины происходит увеличение уровня цефалоспорины в плазме.

Итраконазол, эритромицин, кларитромицин

Одновременное применение нифедипина и итраконазола (а также других азольных противогрибковых средств, эритромицина и кларитромицина, которые замедляют действие цитохромного изофермента CYP3A4) может привести к повышению концентрации нифедипина в плазме крови и усилению его действия. При появлении побочных эффектов нифедипина необходимо уменьшить его дозу (если это возможно) или прекратить применение противогрибковых средств.

Циклоспорин, ритонавир или саквинавир

Концентрация нифедипина в сыворотке крови и его действие могут также усиливаться при одновременном применении нифедипина, циклоспорины, ритонавира или саквинавира (эти лекарственные средства замедляют действие цитохромного изофермента CYP3A4). При появлении побочных эффектов нифедипина необходимо уменьшить его дозу.

Такролимус

У пациентов с трансплантатом печени, одновременно получавших такролимус и нифедипин, наблюдалось повышение концентрации такролимуса в сыворотке крови (такролимус метаболизируется посредством цитохрома CYP3A4). Значимость и клинические последствия этого взаимодействия не исследовались.

Фентанил

У пациентов, которые применяют нифедипин, фентанил может вызвать артериальную гипотензию. По крайней мере за 36 часов до проведения плановой операции с применением фентанилового наркоза необходимо прекратить применение нифедипина.

Антикоагулянты вроде кумарина

У пациентов, принимающих антикоагулянты вроде кумарина, наблюдалось увеличение протромбинового времени после введения нифедипина. Значимость этого взаимодействия не была полностью исследована.

Метахолин

Нифедипин может изменять ответную реакцию бронхов на метахолин. Лечение нифедипином следует прекратить до проведения неспецифического бронхопровокационного теста с метахолином (по возможности).

Опыт применения кальциевого антагониста нимодипина свидетельствует, что для нифедипина не исключены следующие взаимодействия: *карбамазепин, фенobarбитал* – снижение плазменных уровней нифедипина; при одновременном приеме *макролидов (в частности эритромицина), флуоксетина, нефазодона, вальпроевой кислоты* – рост плазменных уровней нифедипина.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы

Клинические исследования изучения потенциала взаимодействия между нифедипином и некоторыми ингибиторами ВИЧ-протеазы (например ритонавиром) не проводились. Лекарственные средства этого класса, как известно, ингибируют систему цитохрома P450 3A4. Кроме того, данные лекарственные средства ингибируют *in vitro* опосредованный цитохромом P450 3A4 метаболизм нифедипина. При применении ингибиторов ВИЧ-протеазы одновременно с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его плазменной концентрации из-за снижения метаболизма первого прохождения и снижения выведения из организма.

Азольные антимикотики

Исследование взаимодействия между нифедипином и некоторыми противогрибковыми лекарственными средствами азольной группы (например кетоконазолом) еще не проводилось. Лекарственные средства этого класса ингибируют систему цитохрома P450 3A4. При пероральном применении одновременно с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его системной биодоступности из-за снижения метаболизма первого прохождения.

Антигипертензивные лекарственные средства

Одновременное применение нифедипина и других антигипертензивных лекарственных средств, приведенных ниже, может привести к увеличению антигипертензивного эффекта:

- диуретики;
- β-адреноблокаторы (также возможно возникновение сердечного приступа в отдельных случаях);
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ);
- антагонисты ангиотензиновых рецепторов;

- другие антагонисты кальция;
- α -адреноблокаторы;
- ингибиторы фосфодиэстеразы (ФДЭ) 5 типа;
- α -метилдофа.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок может увеличивать концентрацию нифедипина в сыворотке крови и усиливать его гипотензивный эффект и частоту вазодилататорных побочных эффектов.

Другие виды взаимодействия

Применение нифедипина может привести к получению ложноповышенных результатов при спектрофотометрическом определении концентрации ванилилминдальной кислоты в моче (однако при применении метода высокоэффективной жидкостной хроматографии этот эффект не наблюдается).

Особенности применения.

Следует с особой осторожностью назначать Нифедипин пациентам, находящимся на гемодиализе, а также больным со злокачественной гипотензией или гиповолемией (уменьшение объема циркулирующей крови), поскольку расширение кровеносных сосудов может вызвать значительное снижение артериального давления.

При терапии коронарного ангиоспазма в постинфарктном периоде лечение Нифедипином нужно начинать приблизительно через 3–4 недели после инфаркта миокарда и только при условии стабилизации коронарного кровообращения.

Грейпфрутовый сок угнетает метаболизм нифедипина, что приводит к повышению концентрации последнего в плазме крови и усилению гипотензивного действия лекарственного средства. Применение нифедипина может привести к получению ложноповышенных результатов при спектрофотометрическом определении концентрации ванилилминдальной кислоты в моче (однако при применении метода высокоэффективной жидкостной хроматографии этот эффект не наблюдается).

Необходимо соблюдать осторожность при применении лекарственного средства пациентам с имеющимся сильным сужением желудочно-кишечного тракта из-за возможного возникновения обструкционных симптомов. Очень редко могут возникать безоары, которые могут потребовать хирургического вмешательства.

В единичных случаях были описаны обструкционные симптомы при отсутствии в анамнезе нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нельзя применять пациентам с подвздошно-кишечным резервуаром (илеостомой после проктоколэктомии).

Применение лекарственного средства может привести к получению ложноположительных результатов при рентгеновском исследовании с использованием бариевого контрастного

средства (например дефекты наполнения интерпретируются как полип).

Пациенты с нарушенной функцией печени нуждаются в тщательном наблюдении, а в тяжелых случаях – в снижении дозы.

Нифедипин метаболизируется посредством системы цитохрома P450 3A4, поэтому лекарственные средства, которые ингибируют или индуцируют эту систему ферментов, могут менять «первое прохождение» или клиренс нифедипина.

К лекарственным средствам, которые являются слабыми или умеренными ингибиторами системы цитохрома P450 3A4 и могут приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме, относятся, например:

- макролидные антибиотики (например эритромицин);
- ингибиторы ВИЧ-протеазы (например ритонавир);
- азольные антимикотики (например кетоконазол);
- антидепрессанты нефазодон и флуоксетин;
- хинупристин/далфопристин;
- вальпроевая кислота;
- циметидин.

При одновременном применении нифедипина с этими лекарственными средствами необходимо контролировать артериальное давление и в случае необходимости рассмотреть вопрос о снижении дозы нифедипина.

Отдельные эксперименты *in vitro* обнаружили взаимосвязь между применением антагонистов кальция, в частности нифедипина, и обратимыми биохимическими изменениями сперматозоидов, ухудшающими способность последних к оплодотворению. В случае если попытки оплодотворения *in vitro* оказываются неуспешными, при отсутствии других объяснений, антагонисты кальция, например нифедипин, могут рассматриваться как возможная причина этого явления.

Лекарственное средство не следует применять, если есть вероятность связей между предыдущим применением нифедипина и ишемической болью. У пациентов со стенокардией приступы могут возникать чаще, а их продолжительность и интенсивность могут увеличиваться, особенно в начале лечения.

Лекарственные средства с действующим веществом нифедипин не применяют пациентам с острым приступом стенокардии.

Применение нифедипина больным сахарным диабетом может потребовать коррекции лечения.

Лекарственное средство содержит лактозу. Если у Вас установлена непереносимость некоторых сахаров, проконсультируйтесь с врачом перед тем, как принимать это лекарственное средство.

С осторожностью назначают лекарственное средство при очень низком артериальном давлении (тяжелая артериальная гипотензия с показателями систолического артериального

давления ниже 90 мм рт. ст.), а также при выраженной слабости сердечной деятельности (декомпенсированной сердечной недостаточности).

При выраженной артериальной гипотензии (систолическое давление ниже 90 мм рт. ст.), тяжелых нарушениях мозгового кровообращения, выраженной сердечной недостаточности, тяжелом аортальном стенозе, сахарном диабете, нарушениях функций печени и почек Нифедипин можно применять только в условиях постоянного клинического наблюдения, избегая назначения высоких доз лекарственного средства.

Пациентам пожилого возраста (старше 60 лет) препарат дозируют с большой осторожностью.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Нифедипин противопоказан для применения в период беременности сроком до 20-й недели.

Применение нифедипина в период беременности после 20-й недели требует тщательного индивидуального анализа риска пользы и должно рассматриваться только если все остальные варианты лечения невозможны или были неэффективными.

Необходимо проводить тщательный мониторинг артериального давления при назначении нифедипина с магния сульфатом внутривенно, поскольку существует вероятность резкого снижения артериального давления, которое может быть угрожающим для женщины и плода.

Нифедипин проникает в грудное молоко. Поскольку нет данных о влиянии нифедипина на младенцев, необходимо прекратить кормление грудью перед применением нифедипина.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

При применении лекарственного средства не рекомендуется управлять транспортными средствами и работать с другими потенциально опасными механизмами.

Способ применения и дозы.

Дозу лекарственного средства и продолжительность курса лечения устанавливает врач индивидуально с учетом степени тяжести заболевания и реакции больного на лечение.

В зависимости от клинической картины, в каждом отдельном случае основную дозу следует вводить постепенно. У пациентов с нарушенной функцией печени может возникнуть необходимость в тщательном мониторинге ее состояния, а в тяжелых случаях – в снижении дозы.

Для лечения ишемической болезни сердца рекомендуется принимать по 1 (дозировка 20 мг) или по 2 (дозировка 10 мг) таблетки лекарственного средства дважды в сутки (40 мг/сутки).

Если необходимы более высокие дозы лекарственного средства, их следует повышать постепенно до максимальной дозы – 60 мг/сутки.

Для лечения гипертензии Нифедипин рекомендуется принимать по 1 (дозировка 20 мг) или по 2 (дозировка 10 мг) таблетки дважды в день (40 мг/сутки).

При одновременном применении лекарственного средства Нифедипин с ингибиторами СYP 3A4 или индукторами СYP 3A4 может возникнуть необходимость в коррекции дозы нифедипина или в отмене нифедипина.

Ввиду выраженного антиишемического и антигипертензивного эффекта лекарственного средства его следует отменять постепенно, особенно в случае применения высоких доз.

Таблетки следует проглатывать, запивая небольшим количеством жидкости. Лекарственное средство применяют независимо от приема пищи.

Рекомендуется избегать употребления грейпфрутового сока во время приема лекарственного средства.

Рекомендуемый интервал между применением таблеток – 12 часов (не менее 6 часов).

Дети.

Лекарственное средство не применяют детям (до 18 лет).

Передозировка.

Симптомы: головная боль, гиперемия лица, пролонгированная системная гипотензия, отсутствие пульса на периферических артериях. В тяжелых случаях наблюдаются тахикардия или брадикардия, нарушение функции синусового узла, замедление атриовентрикулярной проводимости, гипергликемия, метаболический ацидоз и гипоксия, коллапс с потерей сознания и кардиогенный шок, который сопровождается отеком легких, нарушение сознания вплоть до комы.

Лечение. Меры по предоставлению неотложной помощи в первую очередь должны быть направлены на выведение лекарственного средства из организма и восстановление стабильной гемодинамики. У больных необходимо постоянно контролировать функции сердечно-сосудистой и дыхательной систем, уровни сахара и электролитов (калий, кальций) в плазме крови, суточный диурез и объем циркулирующей крови. Возможно введение лекарственных средств, содержащих кальций. Если введение кальция недостаточно эффективно, целесообразным будет применение таких симпатомиметиков, как допамин или норадреналин, для стабилизации артериального давления. Дозы этих лекарственных средств подбирают с учетом достигнутого лечебного эффекта. Брадикардию можно устранить применением бета-симпатомиметиков. При замедлении сердечного ритма, которое угрожает жизни, рекомендуется применение искусственного водителя ритма. К дополнительному введению жидкости нужно подходить очень осторожно, поскольку при этом повышается опасность перегрузки сердца.

Поскольку для нифедипина характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови и относительно небольшой объем распределения, гемодиализ не эффективен, однако рекомендуется проведение плазмафереза.

Побочные реакции.

Побочные реакции подаются по системам органов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: усиленное сердцебиение; тахикардия; в начале терапии у пациентов со стенокардией возможно увеличение частоты, продолжительности приступов или рост тяжести симптомов; случаи бессимптомной ишемии миокарда, обострение имеющейся ишемии миокарда, нарушения сердечной проводимости, боль в груди (стенокардия).

Со стороны системы крови и лимфатической системы: изменение показателей формулы крови, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, апластическая анемия; агранулоцитоз.

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, повышенная утомляемость, слабость; парестезия, повышенная возбудимость, нарушение сна (бессонница, сонливость, беспокойный сон), нарушение равновесия, депрессия; дрожь, расстройство координации движений, чувство опасности, дизестезия, мигрень, потеря сознания.

Со стороны органов зрения: временная слепота при максимальной концентрации нифедипина в сыворотке крови, временная ишемия сетчатки, чрезмерное слезотечение (лакримация); уменьшение остроты зрения, боль в глазах.

Со стороны органов слуха и внутреннего уха: звон в ушах.

Со стороны дыхательных путей, грудной клетки и средостения: диспноэ; носовое кровотечение; инфекции верхних дыхательных путей, кашель и заложенность носа; ангионевротический отек.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: запор; диарея, тошнота, боль в животе, сухость в ротовой полости, метеоризм; рвота, гипертрофия десен, отрыжка; стул черного цвета, изжога, нарушение вкуса, дисфагия, кишечная непроходимость, язва кишечника, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, никтурия; гематурия, дизурия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, покраснение, эритема щек (покраснение лица); крапивница, чрезмерное потоотделение, озноб, пурпура; в случаях длительного применения нифедипина возможна гиперплазия десен, которая полностью проходит после отмены лекарственного средства; токсикодермальный некролиз, синдром Стивенса – Джонсона, эксфолиативный дерматит, полиморфная эритема, фотосенсибилизация, алоpecia.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, ангионевротический отек; зуд, крапивница, сыпь; анафилактические/анафлактоидные реакции.

Со стороны костно-мышечного аппарата и соединительной ткани: боли в спине, миалгия, отеки суставов; подагра, артралгия, артрит с наличием положительных антиядерных антител; мышечные судороги.

Со стороны метаболизма и пищеварения: гипергликемия (особенно у больных сахарным диабетом), увеличение массы тела, безоар.

Со стороны сосудистой системы: отек стоп, лодыжек или голеней, вазодилатация; артериальная гипотензия, симптоматическая гипотензия, ортостатическая гипотензия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: холестаз; токсико-аллергический гепатит, желтуха, транзиторное повышение активности ферментов печени.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия – процесс является обратимым, симптомы исчезают после прекращения приема нифедипина; эректильная дисфункция.

Общие нарушения: плохое самочувствие, лихорадка, неспецифические боли.

Психические расстройства: депрессия, параноидальный синдром, тревога, снижение либидо.

Срок годности.

3 года.

Условия хранения.

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в блистере; по 5 блистеров в пачке из картона.

Категория отпуска.

По рецепту.

Производитель.

ЧАО «Технолог».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 20300, Черкасская обл., город Умань, улица Старая прорезная, дом 8.