ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ФАРМАДИПІН®

(FarmadipinE®)

Склад:

діюча речовина: nifedipine;

1 мл розчину містить ніфедипіну у перерахуванні на 100 % суху речовину 20 мг (30 крапель);

допоміжні речовини: поліетиленгліколь 400, етанол 96 %.

Лікарська форма. Краплі оральні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора жовтого або зеленувато-жовтого кольору в'язка рідина зі слабким спиртовим запахом.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважаючим впливом на судини. Код АТХ С08С А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармадипін® проявляє антиангінальну та антигіпертензивну дію. Блокує надходження іонів кальцію у кардіоміоцити та гладеньком'язові клітини коронарних і периферичних артерій через повільні потенціалзалежні кальцієві канали мембран клітин. Розслаблює гладенькі м'язи судин, ліквідує спазми і розширює коронарні та периферичні артерії, зменшуючи периферичний судинний опір, артеріальний тиск, післянавантаження і потребу міокарда в кисні; незначно знижує скоротливість міокарда, дещо зменшує агрегацію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо добре всмоктується з травного тракту, біодоступність – 40-60 %. Особливо швидко (через 5-10 хв) ефект розвивається при сублінгвальному прийомі. Звичайно максимум дії реєструється через 30-40 хвилин. Прийом їжі істотно не впливає на швидкість всмоктування препарату. Гемодинамічний ефект зберігається протягом 4-6 годин. З білками плазми крові зв'язується до 90 % ніфедипіну. Метаболізується у печінці і виводиться з організму переважно у вигляді неактивних метаболітів. Загальний кліренс ніфедипіну

– від 0,4 до 0,6 л/кг/год. Період напіввиведення становить 2-4 години. У людей літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки метаболізм ніфедипіну уповільнюється, тому в них період напіввиведення препарату може подовжитися майже в 2 рази, що потребує зменшення дози та збільшення інтервалів між прийомами препарату. В організмі ніфедипін не кумулює. У незначних кількостях потрапляє крізь гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, проникає у грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія (з метою лікування гіпертензивних кризів).

Протипоказання.

- Гострий інфаркт міокарда (протягом перших 4 тижнів);

- кардіогенний шок;

- тяжкий аортальний та мітральний стеноз;

- нестабільна стенокардія;

- не використовувати для лікування нападів стенокардії, вторинної профілактики інфаркта міокарда;

- декомпенсована серцева недостатність;

- артеріальна гіпотензія (систолічний артеріальний тиск (АТ) нижче 90 мм рт.ст.);

- шлуночкові тахікардії з розширеним комплексом QRS;

- синдром слабкості синусового вузла;

- синдром Вольфа-Паркінсона-Уайта (WPW), синдром Лауна-Ганонга-Левайна (LGL);

- AV блокада II та III ступенів;

- порфірія;

- ілеостома, що встановлена після проктоколектомії;

- підвищена чутливість до ніфедипіну та інших компонентів препарату;

- підвищена чутливість до інших дигідропіридинів;

- не приймати одночасно з рифампіцином.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, які впливають на ефективність ніфедипіну.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому Р450 3А4, що розташована в слизовій оболонці кишечнику та печінці. Через це, препарати, які інгібують або індукують цю систему ферментів, можуть змінювати «перше проходження» (після перорального застосування) або кліренс ніфедипіну.

При застосуванні ніфедипіну разом з нижченаведеними препаратами слід брати до уваги ступінь і тривалість взаємодії.

Рифампіцин

Рифампіцин значно індукує систему цитохрому Р450 3А4. При одночасному застосуванні з рифампіцином біодоступність ніфедипіну значно знижується і, таким чином, його ефективність послаблюється. Зважаючи на це, застосування комбінації ніфедипіну з рифампіцином протипоказане.

При одночасному застосуванні нижченаведених слабих або помірних інгібіторів системи цитохрому Р450 3А4 необхідно контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, слід розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин)

Досліджень взаємодії ніфедипіну та макролідних антибіотиків не проводилося. Певні макролідні антибіотики інгібують опосередкований системою цитохрому Р450 3А4 метаболізм інших препаратів. Зважаючи на це, не можна виключити ймовірність збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі при одночасному застосуванні обох препаратів.

Азитроміцин, який структурно схожий на представників класу макролідних антибіотиків, не інгібує CYP3A4.

Інгібітори анти-ВІЛ протеази (наприклад, ритонавір)

Клінічне дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та певних інгібіторів анти-ВІЛ протеази, ще не проводилось. Відомо, що препарати цього класу інгібують систему цитохрому Р450 3А4. Крім того, препарати цього класу інгібують *in vitro* опосередкований системою цитохрому Р450 3А4 метаболізм ніфедипіну. При застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити значного збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні та зниження швидкості виведення з організму.

Азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол)

Клінічного дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та певних азольних антимікотиків, ще не проводилось. Відомо, що препарати цього класу інгібують систему

цитохрому Р450 3А4. При пероральному застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити значного збільшення системної біодоступності ніфедипіну внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні.

Флуоксетин

Клінічне дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та флуоксетину, ще не проводилось. Відомо, що флуоксетин інгібує *in vitro* опосередкований системою цитохрому Р450 3А4 метаболізм ніфедипіну. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Нефазодон

Клінічне дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та нефазодону, ще не проводилось. Відомо, що нефазодон інгібує *in vitro* опосередкований системою цитохрому Р450 3А4 метаболізм інших препаратів. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Хінупристин/дальфопристин

Одночасне застосування хінупристину/дальфопристину і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Вальпроєва кислота

Клінічного дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та вальпроєвої кислоти, ще не проводилось. Відомо, що вальпроєва кислота збільшує концентрацію в плазмі структурно подібного блокатора кальцієвих каналів німодипіну внаслідок інгібування ферментів. Зважаючи на це, не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі та збільшення ефективності.

Циметидин

Внаслідок інгібування цитохрому Р450 3А4, циметидин підвищує концентрацію ніфедипіну в плазмі та може посилювати антигіпертензивний ефект.

Цизаприд

Одночасне застосування цизаприду і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Протиепілептичні засоби, які індукують систему цитохрому Р450 3А4, такі як фенітоїн, карбамазепін і фенобарбітал

Фенітоїн індукує систему цитохрому Р450 3А4. При одночасному застосуванні з фенітоїном біодоступність ніфедипіну знижується, а ефективність послаблюється. При одночасному застосуванні обох препаратів необхідно контролювати клінічну відповідь на терапію ніфедипіном і, у разі необхідності, розглянути питання про підвищення дози ніфедипіну. У разі підвищення дози ніфедипіну під час одночасного застосування обох препаратів, при відміні фенітоїну слід розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Клінічних досліджень для вивчення ймовірності потенційної взаємодії ніфедипіну та карбамазепіну або фенобарбіталу не проводилось. Відомо, що обидва препарати знижують

концентрації в плазмі структурно подібного блокатора кальцієвих каналів німодипіну внаслідок індукції ферментів. Зважаючи на це, не можна виключити зниження концентрації ніфедипіну в плазмі та зменшення ефективності.

Антигіпертензивні препарати

Ніфедипін може збільшувати антигіпертензивний ефект антигіпертензивних препаратів, що застосовуються одночасно, таких як: діуретики, β-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи АТ1 рецепторів, інші кальцієві антагоністи, α-адренергічні блокатори, інгібітори ФДЕ5, α-метилдопа, магнію сульфат.

При одночасному застосуванні ніфедипіну з β-блокаторами потрібен ретельний моніторинг пацієнта, оскільки відомі поодинокі випадки загострення серцевої недостатності.

Дигоксин і теофілін

Комбінація ніфедипіну із дигоксином та теофіліном зазвичай добре переноситься хворими, дуже рідко можливе підвищення рівня дигоксину та теофіліну у плазмі крові (слід контролювати вміст останніх у плазмі крові). Зважаючи на це, пацієнта необхідно контролювати на наявність симптомів передозування дигоксину і, у разі необхідності, слід знизити дозу глікозиду, беручи до уваги концентрацію дигоксину в плазмі.

Аміодарон і хінідин

Аміодарон і хінідин можуть підсилювати негативну інотропну дію ніфедипіну. При одночасному застосуванні ніфедипіну та хінідину в окремих випадках спостерігалося зниження рівня хінідину, а при відміні ніфедипіну – різке збільшення концентрації хінідину в плазмі. Зважаючи на це, при одночасному застосуванні або відміні ніфедипіну рекомендується проводити моніторинг концентрації хінідину в плазмі, а у разі необхідності відкоригувати дозу хінідину. Деякі автори повідомляли про збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі при одночасному застосуванні обох препаратів, проте інші автори не відзначали зміни фармакокінетики ніфедипіну.

Зважаючи на це, слід ретельно контролювати артеріальний тиск при включенні хінидину в схему терапії ніфедипіном. У разі необхідності слід знизити дозу ніфедипіну.

Такролімус

Відомо, що такролімус метаболізується через систему цитохрому Р450 3А4. Опубліковані дані вказують на те, що в окремих випадках дозу такролімусу при одночасному застосуванні з ніфедипіном можна знизити. При одночасному застосуванні обох препаратів слід проводити моніторинг концентрації такролімусу в плазмі, і у разі необхідності слід розглянути питання про зниження дози такролімусу.

Інші види взаємодій

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому Р450 3А4. Вживання грейпфрутового соку при застосуванні ніфедипіну призводить до підвищення концентрації препарату в плазмі і збільшення тривалості дії ніфедипіну внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні або зниженні кліренсу. Внаслідок цього може посилюватися антигіпертензивна дія препарату. Після регулярного вживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати

упродовж принаймні 3 днів після останнього вживання соку.

Зважаючи на це, при терапії ніфедипіном слід уникати вживання грейпфрутів/грейпфрутового соку.

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).

Особливості застосування.

Необхідно бути обережним при застосуванні препарату Фармадипін® пацієнтам з наявним сильним звуженням шлунково-кишкового тракту через можливість 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.

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

Пацієнти з порушеннями функцій печінки потребують ретельного моніторингу, а у тяжких випадках – зниження дози.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому Р450 3А4, через це, препарати, які інгібують або індукують цю систему ферментів, можуть змінювати «перше проходження» або кліренс ніфедипіну.

До препаратів, які є слабими або помірними інгібіторами системи цитохрому Р450 3А4 і можуть призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі, належать: макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин), інгібітори анти-ВІЛ протеази (наприклад, ритонавір), азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол), антидепресанти нефазодон та флуоксетин, хінупристин/дальфопристин, вальпроєва кислота, циметидин.

При супутньому застосуванні препарату Фармадипін® з цими препаратами необхідно контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Препарат не слід застосовувати, якщо можливий зв’язок між попереднім застосуванням ніфедипіну та ішемічним болем. 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 стабільної стенокардії.

Слід з особливою обережністю призначати препарат пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, за умов злоякісної артеріальної гіпертензії або гіповолемії, оскільки розширення кровоносних

судин може спричинити у них значне зниження артеріального тиску. Застосування ніфедипіну хворим на цукровий діабет може потребувати корекції лікуваня.

Цей лікарський засіб містить невелику кількість етанолу (алкоголю), менше 100 мг/дозу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Ніфедипін протипоказано застосовувати під час вагітності.

Годування груддю.

Ніфедипін проникає у грудне молоко, тому під час застосування препарату слід припинити годування груддю.

Фертильність.

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 розглядатися як можлива причина цього явища.

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

При застосуванні препарату слід утримуватись від потенційно небезпечних видів діяльності, що вимагають підвищеної уваги (керування автотранспортом та механізмами тощо).

Спосіб застосування та дози.

Фармадипін® застосовувати для лікування гіпертонічних кризів як препарат швидкої допомоги. Не рекомендується застосовувати препарат у цій лікарській формі для курсового прийому.

При необхідності проведення курсової антигіпертензивної терапії препарат і лікарську форму підбирає лікар.

При раптовому і значному підвищенні артеріального тиску початкова разова доза для дорослих становить 3-5 крапель (2-3,35 мг), для осіб літнього віку – не більше 3 крапель (2 мг) під язик або накапати на шматочок сухаря чи на цукор, якомога довше тримаючи в роті. При недостатній ефективності дозу поступово можна підвищувати до клінічно значущого ефекту. Надалі у випадках підвищення артеріального тиску необхідно орієнтуватися саме на цю дозу. При необхідності (підвищення АТ до 190/100 мм рт. ст. – 220/110 мм рт. ст.) разову дозу можна поступово підвищити в окремих випадках до 10-15 крапель (6,7-10 мг) з урахуванням індивідуальних змін показників АТ у хворого.

Необхідно враховувати індивідуальну чутливість окремих хворих до Фармадипіну®. У таких випадках дозу треба підбирати індивідуально, починаючи з 3 крапель, і поступово збільшувати на 2-3 краплі (1,34-2 мг) до досягнення клінічного ефекту.

Перевищення початкової дози препарату може призвести до різкого зниження артеріального тиску!

Діти.

Препарат не застосовувати для лікування дітей (до 18 років).

Передозування.

Симптоми гострої інтоксикації ніфедипіном: порушення свідомості аж до коми, зниження артеріального тиску, тахікардія/брадикардія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок, що супроводжується набряком легенів.

Лікування. Заходи для надання невідкладної допомоги у першу чергу повинні бути спрямовані на виведення препарату з організму та відновлення стабільної гемодинаміки.

Після перорального застосування рекомендується повністю випорожнити шлунок, у разі необхідності – у комбінації з промиванням тонкого кишечнику.

Виведення препарату з організму повинно бути якомога повнішим, включаючи тонкий кишечник, особливо у випадках інтоксикації препаратами ніфедипіну з уповільненим вивільненням для запобігання абсорбції діючої речовини.

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

Брадикардію можна усунути бета-симпатоміметиками. При уповільненні серцевого ритму, що становить загрозу для життя, рекомендується застосування штучного водія ритму.

Гіпотензію, що виникла внаслідок кардіогенного шоку і вазодилатації, можна усувати препаратами кальцію (10-20 мл 10 % розчину кальцію хлориду або глюконату вводять внутрішньовенно повільно, потім повторюють у разі потреби). Внаслідок цього сироваткові рівні кальцію можуть досягти верхньої межі норми або бути незначно підвищеними. Якщо введення кальцію недостатньо ефективне, доцільним є застосування таких симпатоміметиків, як допамін або норадреналін. Дози цих препаратів підбирають з урахуванням досягнутого лікувального ефекту.

До додаткового введення рідини слід підходити дуже обережно, оскільки при цьому підвищується небезпека перенавантаження серця.

Побічні реакції.

При дотриманні рекомендацій щодо застосування препарату побічні реакції бувають незначними і оборотними, як правило, не потребують відміни терапії.

При частому і неконтрольованому застосуванні можливі побічні реакції характерні, для препаратів цієї фармакологічної групи.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: алергічні реакції, алергічний набряк/ангіонабряк (включаючи набряк гортані*), анафілактична/анафілактоїдна реакція.

Психічні розлади: реакції стривоженості, збудження, розлади сну.

З боку нервової системи: головний біль, вертиго, мігрень, запаморочення, тремор, гіпестезія, парестезія, дизестезія, сонливість, втрата свідомості.

З боку обміну речовин та метаболізму: гіперглікемія (слід враховувати у хворих на цукровий діабет).

З боку органів зору: порушення зору, біль в очах.

З боку системи серця: тахікардія, посилене серцебиття, біль у грудях (стенокардія).

Васкулярні розлади: набряк, вазодилатація, гіпотензія.

З боку дихальної системи: носова кровотеча, закладення носа, диспное.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, біль у шлунково-кишковому тракті і абдомінальний біль, нудота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, гіперплазія ясен, безоар, дисфагія, кишкова непрохідність, виразка кишечнику, блювання, недостатність гастроезофагеального сфінктера.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: транзиторне підвищення активності ферментів печінки, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: еритема, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, пурпура, свербіж, кропив'янка, висип.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток: м'язові судоми, набряки суглобів, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: поліурія, дизурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція.

Загальні розлади: відчуття нездужання, неспецифічний біль, лихоманка.

*може призводити до наслідків, які становлять загрозу для життя.

У пацієнтів зі злоякісною гіпертензією та гіповолемією, які перебувають на гемодіалізі, може спостерігатися значне зниження артеріального тиску внаслідок вазодилатації.

Термін придатності. 3 роки.

Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 5 мл або 25 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

ФАРМАДИПИН®

(FarmadipinE®)

Состав:

действующее вещество: nifedipine;

1 мл раствора содержит нифедипина в пересчёте на 100 % сухое вещество 20 мг (30 капель);

вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль 400, этанол 96 %.

Лекарственная форма. Капли оральные.

Основные физико-химические свойства: прозрачная желтого или зеленовато-желтого цвета вязкая жидкость со слабым спиртовым запахом.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные антагонисты кальция с преобладающим влиянием на сосуды. Код АТХ С08С А05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Фармадипин® проявляет антиангинальное и антигипертензивное действие. Блокирует поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки коронарных и периферических артерий через медленные потенциалзависимые кальциевые каналы мембран клеток. Расслабляет гладкие мышцы сосудов, ликвидирует спазмы и расширяет коронарные и периферические артерии, уменьшая периферическое сосудистое сопротивление, артериальное давление, постнагрузку и потребность миокарда в кислороде; незначительно снижает сократимость миокарда, несколько уменьшает агрегацию тромбоцитов.

Фармакокинетика.

При приеме внутрь хорошо всасывается в пищеварительном тракте, биодоступность – 40-60 %. Особенно быстро (через 5-10 мин) эффект развивается при сублингвальном приеме. Обычно максимум действия регистрируется через 30-40 минут. Прием пищи существенно не влияет на скорость всасывания препарата. Гемодинамический эффект сохраняется на протяжении 4-6 часов. С белками плазмы крови связывается до 90 % нифедипина. Метаболизируется в печени и выводится из организма преимущественно в виде неактивных метаболитов. Общий клиренс нифедипина – от 0,4 до 0,6 л/кг/ч. Период полувыведения составляет 2-4 часа. У людей пожилого возраста и пациентов с циррозом печени метаболизм нифедипина замедляется, поэтому у них период полувыведения препарата может удлиняться почти в 2 раза, что требует уменьшения дозы и увеличения интервалов между приемами препарата. В организме нифедипин не кумулируется. В незначительных количествах проникает сквозь гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, проникает в грудное молоко.

Клинические характеристики.

Показания.

Артериальная гипертензия (с целью лечения гипертензивных кризов).

Противопоказания*.*

- Острый инфаркт миокарда (в течение первых 4 недель);

- кардиогенный шок;

- тяжелый аортальный и митральный стеноз;

- нестабильная стенокардия;

- не применять для лечения приступов стенокардии, вторичной профилактики инфаркта миокарда;

- декомпенсированная сердечная недостаточность;

- артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) ниже 90 мм рт. ст.);

- желудочковые тахикардии с расширенным комплексом QRS;

- синдром слабости синусового узла;

- синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (WPW), синдром Лауна-Ганонга-Левайна (LGL);

- AV-блокада II и III степеней;

- порфирия;

- илеостома, установленная после проктоколэктомии;

- повышенная чувствительность к нифедипину и другим компонентам препарата;

- повышенная чувствительность к другим дигидропиридинам;

- не принимать одновременно с рифампицином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Препараты, которые влияют на эффективность нифедипина.

Нифедипин метаболизируется через систему цитохрома Р450 3А4, которая находится в слизистой оболочке кишечника и печени. В связи с этим, препараты, которые ингибируют или индуцируют эту систему ферментов, могут изменять «первое

прохождение» (после перорального применения) или клиренс нифедипина.

При применении нифедипина совместно с нижеприведенными препаратами следует учитывать степень и длительность взаимодействия.

Рифампицин

Рифампицин значительно индуцирует систему цитохрома Р450 3А4. При одновременном применении с рифампицином биодоступность нифедипина значительно снижается и, таким образом, его эффективность ослабляется. Учитывая это, применение комбинации нифедипина с рифампицином противопоказано.

При одновременном применении нижеприведенных слабых или умеренных ингибиторов системы цитохрома Р450 3А4 необходимо контролировать артериальное давление и, при необходимости, следует рассмотреть вопрос о снижении дозы нифедипина.

Макролидные антибиотики (например, эритромицин)

Исследования взаимодействия нифедипина и макролидных антибиотиков не проводились. Определенные макролидные антибиотики ингибируют опосредованный системой цитохрома Р450 3А4 метаболизм других препаратов. Учитывая это, нельзя исключить вероятность увеличения концентрации нифедипина в плазме при одновременном применении обоих препаратов.

Азитромицин, который структурно подобен представителям класса макролидных антибиотиков, не ингибирует CYP3A4.

Ингибиторы анти-ВИЧ протеазы (например, ритонавир)

Клиническое исследование, изучающее вероятность взаимодействия нифедипина и определенных ингибиторов анти-ВИЧ протеазы, еще не проводилось. Известно, что препараты этого класса ингибируют систему цитохрома Р450 3А4. Кроме того, препараты этого класса ингибируют *in vitro* опосредованный системой цитохрома Р450 3А4 метаболизм нифедипина. При применении одновременно с нифедипином нельзя исключить значительного увеличения концентрации нифедипина в плазме вследствие снижения метаболизма при первом прохождении и снижения скорости выведения из организма.

Азольные антимикотики (например, кетоконазол)

Клиническое исследование, изучающее вероятность взаимодействия нифедипина и определенных азольных антимикотиков, еще не проводилось. Известно, что препараты этого класса ингибируют систему цитохрома Р450 3А4. При пероральном применении одновременно с нифедипином нельзя исключить значительного увеличения системной биодоступности нифедипина вследствие снижения метаболизма при первом прохождении.

Флуоксетин

Клиническое исследование, изучающее вероятность взаимодействия нифедипина и флуоксетина, еще не проводилось. Известно, что флуоксетин ингибирует *in vitro* опосредованный системой цитохрома Р450 3А4 метаболизм нифедипина. При одновременном применении обоих препаратов нельзя исключить увеличение концентрации нифедипина в плазме.

Нефазодон

Клиническое исследование, изучающее вероятность взаимодействия нифедипина и нефазодона, еще не проводилось. Известно, что нефазодон ингибирует *in vitro* опосредованный системой цитохрома P450 3A4 метаболизм других препаратов. При одновременном применении обоих препаратов нельзя исключить увеличение концентрации нифедипина в плазме.

Хинупристин/дальфопристин

Одновременное применение хинупристина/дальфопристина и нифедипина может приводить к увеличению концентрации нифедипина в плазме.

Вальпроевая кислота

Клиническое исследование, изучающее вероятность взаимодействия нифедипина и вальпроевой кислоты, еще не проводилось. Известно, что вальпроевая кислота увеличивает концентрацию в плазме структурно подобного блокатора кальциевых каналов нимодипина вследствие ингибирования ферментов. Учитывая это, нельзя исключить увеличение концентрации нифедипина в плазме и увеличение эффективности.

Циметидин

Вследствие ингибирования цитохрома P450 3A4, циметидин повышает концентрации нифедипина в плазме и может усиливать антигипертензивный эффект.

Цизаприд

Одновременное применение цизаприда и нифедипина может приводить к увеличению концентрации нифедипина в плазме.

Противоэпилептические средства, которые индуцируют систему цитохрома P450 3A4, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал

Фенитоин индуцирует систему цитохрома P450 3A4. При одновременном применении с фенитоином биодоступность нифедипина снижается, а эффективность ослабляется. При одновременном применении обоих препаратов необходимо контролировать клинический ответ на терапию нифедипином и, при необходимости, рассмотреть вопрос о повышении дозы нифедипина. При повышении дозы нифедипина во время одновременного применения обоих препаратов, при отмене фенитоина следует рассмотреть вопрос о снижении дозы нифедипина.

Клинические исследования для изучения вероятности потенциального взаимодействия нифедипина и карбамазепина или фенобарбитала не проводились. Известно, что оба препарата снижают концентрации в плазме структурно подобного блокатора кальциевых каналов нимодипина вследствие индукции ферментов. Учитывая это, нельзя исключить снижения концентрации нифедипина в плазме и уменьшения эффективности.

Антигипертензивные препараты

Нифедипин может увеличивать антигипертензивный эффект антигипертензивных препаратов, которые применяются одновременно, таких как: диуретики, β-блокаторы,

ингибиторы АПФ, антагонисты АТ1 рецепторов, другие кальциевые антагонисты, α-адренергические блокаторы, ингибиторы ФДЕ5, α-метилдопа, магния сульфат.

При одновременном применении нифедипина с β-блокаторами необходим тщательный мониторинг пациента, поскольку известны единичные случаи обострения сердечной недостаточности.

Дигоксин и теофиллин

Комбинация нифедипина с дигоксином и теофиллином обычно хорошо переноситься больными, очень редко возможно увеличение уровня дигоксина и теофиллина в плазме крови (следует контролировать содержание последних в плазме крови). При одновременном применении нифедипина и дигоксина может снижаться клиренс дигоксина и увеличиваться концентрация дигоксина в плазме. Учитывая это, пациента необходимо контролировать на наличие симптомов передозировки дигоксина и, при необходимости, следует снизить дозу гликозида, учитывая концентрацию дигоксина в плазме.

Амиодарон и хинидин

Амиодарон и хинидин могут усиливать негативную инотропное действие нифедипина. При одновременном применении нифедипина и хинидина в отдельных случаях наблюдалось снижение уровня хинидина, а при отмене нифедипина – резкое увеличение концентрации хинидина в плазме. Учитывая это, при одновременном применении или отмене нифедипина рекомендуется проводить мониторинг концентрации хинидина в плазме, а при необходимости откорректировать дозу хинидина. Некоторые авторы сообщали об увеличении концентрации нифедипина в плазме при одновременном применении обоих препаратов, однако другие авторы не отмечали изменения фармакокинетики нифедипина.

Учитывая это, следует тщательно контролировать артериальное давление при включении хинидина в схему терапии нифедипином. При необходимости следует снизить дозу нифедипина.

Такролимус

Известно, что такролимус метаболизируется через систему цитохрома Р450 3А4. Опубликованные данные указывают на то, что в отдельных случаях дозу такролимуса при одновременном применении с нифедипином можно снизить. При одновременном применении обоих препаратов следует проводить мониторинг концентрации такролимуса в плазме, и при необходимости следует рассмотреть вопрос о снижении дозы такролимуса.

Другие виды взаимодействий

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок ингибирует систему цитохрома Р450 3А4. Употребление грейпфрутового сока при применении нифедипина приводит к повышению концентрации препарата в плазме и увеличению длительности действия нифедипина вследствие снижения метаболизма при первом прохождении или снижении клиренса. Вследствие этого может усиливаться антигипертензивное действие препарата. После регулярного употребления грейпфрутового сока этот эффект может длиться в течение по крайней мере 3 дней после последнего

употребления сока.

Учитывая это, при терапии нифедипином следует избегать употребления грейпфрутов/грейпфрутового сока.

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

Особенности применения.

Необходимо быть осторожным при применении препарата Фармадипин® пациентам с имеющимся сильным сужением желудочно-кишечного тракта в связи с возможностью 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.

Применение препарата Фармадипин® может привести к получению ложноположительных результатов при рентгеновском исследовании с использованием бариевого контрастного средства (например, дефекты наполнения интерпретируются как полип).

Пациенты с нарушениями функций печени нуждаются в тщательном мониторинге, а в тяжелых случаях – снижении дозы.

Нифедипин метаболизируется через систему цитохрома Р450 3А4, в связи с этим, препараты, которые ингибируют или индуцируют эту систему ферментов, могут изменять «первое прохождение» или клиренс нифедипина.

К препаратам, которые являются слабыми или умеренными ингибиторами системы цитохрома Р450 3А4 и могут приводить к увеличению концентрации нифедипина в плазме, относятся: макролидные антибиотики (например, эритромицин), ингибиторы анти-ВИЧ протеазы (например, ритонавир), азольные антимикотики (например, кетоконазол), антидепрессанты нефазодон и флуоксетин, хинупристин/дальфопристин, вальпроевая кислота, циметидин.

При совместном применении препарата Фармадипин® с этими препаратами необходимо контролировать артериальное давление и, при необходимости, рассмотреть вопрос о снижении дозы нифедипина.

Препарат не следует применять, если возможна связь между предыдущим применением нифедипина и ишемической болью. У пациентов со стенокардией приступы могут возникать чаще, а их длительность и интенсивность могут увеличиваться, особенно в начале лечения.

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

Следует с особой осторожностью назначать препарат пациентам, которые находятся на гемодиализе, при злокачественной артериальной гипертензии или гиповолемии, поскольку

расширение кровеносных сосудов может вызвать у них значительное снижение артериального давления. Применение нифедипина больным сахарным диабетом может потребовать коррекции лечения.

Это лекарственное средство содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее 100 мг/дозу.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Нифедипин противопоказано применять во время беременности.

Кормление грудью.

Нифедипин проникает в грудное молоко, поэтому во время применения препарата следует прекратить кормление грудью.

Фертильность.

Отдельные эксперименты in vitro выявили взаимосвязь между применением антагонистов кальция, в частности, нифедипина, и обратимыми биохимическими изменениями сперматозоидов, которые ухудшают 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.

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

При применении препарата следует воздерживаться от потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенного внимания (управление автотранспортом и механизмами и т.п.).

Способ применения и дозы.

Фармадипин® применять для лечения гипертонического криза как препарат скорой помощи.

Не рекомендуется применять препарат в этой лекарственной форме для курсового приема.

При необходимости проведения курсовой антигипертензивной терапии препарат и лекарственную форму подбирает врач.

При внезапном и значительном повышении артериального давления начальная разовая доза

для взрослых составляет 3-5 капель (2-3,35 мг), для лиц пожилого возраста – не более 3 капель (2 мг) под язык или накапать на кусочек сухаря или сахара, как можно дольше удерживая во рту. При недостаточной эффективности дозу постепенно можно повышать до клинически значимого эффекта. В дальнейшем в случаях повышения артериального давления необходимо ориентироваться именно на эту дозу. При необходимости (повышение АД до 190/100 мм рт. ст. – 220/110 мм рт. ст.) разовую дозу можно постепенно повысить в отдельных случаях до 10-15 капель (6,7-10 мг) с учетом индивидуальных изменений показателей АД у больного.

Необходимо учитывать индивидуальную чувствительность отдельных больных к Фармадипину®. В таких случаях дозу нужно подбирать индивидуально, начиная с 3 капель, и постепенно увеличивать на 2-3 капли (1,34-2 мг) до достижения клинического эффекта.

Превышение начальной дозы препарата может привести к резкому снижению артериального давления!

Дети.

Препарат не применять для лечения детей (до 18 лет).

Передозировка.

Симптомы острой интоксикации нифедипином: нарушение сознания вплоть до комы, снижение артериального давления, тахикардия/брадикардия, гипергликемия, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок, который сопровождается отеком легких.

Лечение. Меры по оказанию неотложной помощи в первую очередь должны быть направлены на выведение препарата из организма и восстановление стабильной гемодинамики.

После перорального применения рекомендуется полностью опорожнить желудок, при необходимости – в комбинации с промыванием тонкого кишечника.

Выведение препарата из организма должно быть наиболее полным, включая тонкий кишечник, особенно в случаях интоксикации препаратами нифедипина с замедленным высвобождением для предотвращения абсорбции действующего вещества.

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

Брадикардию можно устранить бета-симпатомиметиками. При замедлении сердечного ритма, который составляет угрозу для жизни, рекомендуется применение искусственного водителя ритма.

Гипотензию, которая возникла вследствие кардиогенного шока и вазодилатации, можно устранять препаратами кальция (10-20 мл 10 % раствора кальция хлорида или глюконата

вводят внутривенно медленно, потом повторяют при необходимости). Вследствие этого сывороточные уровни кальция могут достичь верхней границы нормы или быть незначительно повышенными. Если введение кальция недостаточно эффективно, целесообразным является применение таких симпатомиметиков, как допамин или норадреналин. Дозы этих препаратов подбирают с учетом достигнутого лечебного эффекта.

К дополнительному введению жидкости следует подходить очень осторожно, поскольку при этом повышается опасность перегрузки сердца.

Побочные реакции.

При соблюдении рекомендаций по применению препарата побочные реакции бывают незначительными и обратимыми, как правило, не требуют отмены терапии.

При частом и неконтролируемом применении возможны побочные реакции, характерные для препаратов этой фармакологической группы.

Со стороны системы крови и лимфатической системы: лейкопения, агранулоцитоз, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, аллергический отек/ангиоотек (включая отек гортани*), анафилактическая/анафилактоидная реакция.

Психические нарушения: реакции встревоженности, возбуждение, расстройства сна.

Со стороны нервной системы: головная боль, вертиго, мигрень, головокружение, тремор, гипестезия, парестезия, дизестезия, сонливость, потеря сознания.

Со стороны обмена веществ и метаболизма: гипергликемия (необходимо учитывать при применении пациентам с сахарным диабетом).

Со стороны органов зрения: нарушения зрения, боль в глазах.

Со стороны системы сердца: тахикардия, усиленное сердцебиение, боль в груди (стенокардия).

Васкулярные расстройства: отек, вазодилатация, гипотензия.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, заложенность носа, диспноэ.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: запор, боль в желудочно-кишечном тракте и абдоминальная боль, тошнота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту, гиперплазия десен, безоар, дисфагия, кишечная непроходимость, язва кишечника, рвота, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: транзиторное повышение активности ферментов печени, желтуха.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: эритема, токсический эпидермальный

некролиз, фоточувствительность, пурпура, зуд, крапивница, сыпь.

Со стороны скелетно-мышечной системы, соединительной ткани и костей: мышечные судороги, отеки суставов, артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: полиурия, дизурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: эректильная дисфункция.

Общие нарушения: ощущение недомогания, неспецифическая боль, лихорадка.

*может приводить к последствиям, которые представляют угрозу для жизни.

У пациентов со злокачественной гипертензией и гиповолемией, которые находятся на гемодиализе, может наблюдаться значительное снижение артериального давления вследствие вазодилатации.

Срок годности. 3 года.

Не использовать препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ºС.

Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 5 мл или 25 мл во флаконе. По 1 флакону в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель.

АО «Фармак».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.