

УТВЕРЖДЕНО
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
30.08.2019 № 1925
Регистрационное удостоверение
№ UA/2556/01/01

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ
Приказ Министерства
здравоохранения Украины
09.04.2020 № 824

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 C08C A05.

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);
- АВ-блокада II и III степеней;
- порфирия;
- илеостомы, установленные 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 P450 3A4, 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 P450 3A4. 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 P450 3A4 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 P450 3A4 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 P450 3A4. Кроме того, препараты этого класса ингибируют *in vitro* опосредованный системой цитохрома P450 3A4 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 P450 3A4. 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 P450 3A4 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 фенobarбитал

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 фенobarбитала 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 AT1 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 переносится 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 P450 3A4. 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 P450 3A4. 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 P450 3A4, 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 P450 3A4 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 неэффективен, 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/анафлактоидная реакция.

Психические нарушения: реакции тревожности, 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 °С.

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.

Дата последнего пересмотра. 09.04.2020.