УТВЕРЖДЕНА
Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «14» октября 2022 г.
№ N057184

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование
Фармадипин®

Международное непатентованное название
Нифедипин

Лекарственная форма, дозировка
Капли оральные, 2%, 5 мл и 25 мл

Фармакотерапевтическая группа
Сердечно-сосудистая система. Блокаторы кальциевых каналов. Блокаторы кальциевых каналов селективные с преимущественным влиянием на сосуды. Дигидропиридина производные. Нифедипин.
Код АТХ С08СА05

Показания к применению
- артериальная гипертензия (с целью лечения гипертензивных кризов)

Перечень сведений, необходимых до начала применения
Противопоказания
- гиперчувствительность к нифедипину, другим дигидропиридинам или к любому из вспомогательных веществ
- 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-Генонга-Левайна (LGL)
- AV-блокада II и III степеней
- порфирия
- илеостома, установленная после проктоколэктомии
- не принимать одновременно с рифампицином
- беременность
- период грудного вскармливания
- детский возраст до 18 лет

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

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 Р450 3А4. Кроме этого, 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)

Клинического исследования, изучающего 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 увеличения 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 Р450 3А4 метаболизм других препаратов. При одновременном применении обоих препаратов нельзя исключить увеличения 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 концентрации в плазме структурно подобного блокатора кальциевых каналов нимодипина вследствие ингибирования ферментов. Учитывая это, нельзя исключить увеличения концентрации нифедипина в плазме и увеличения эффективности.

Циметидин

Вследствие ингибирования цитохрома Р450 3А4, 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 Р450 3А4, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал

Фенитоин индуцирует систему цитохрома Р450 3А4. 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 АТ-1 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

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.

Хинидин

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).

Специальные предупреждения

При выраженной артериальной гипотензии (систолическое давление ниже 90 мм рт. ст.), выраженной сердечной недостаточности Фармадипин® следует применять с осторожностью.

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. Фармадипин® нельзя применять пациентам с повздошно-кишечным резервуаром (илеостомой после проктоколэктомии).

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.
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.
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.
Вспомогательные вещества
Это лекарственное средство содержит небольшое количество этанола (алкоголя), менее 100 мг/дозу.
Применение в педиатрии
Препарат не применять для лечения детей (до 18 лет).
Во время беременности или лактации
Нифедипин проникает в грудное молоко, поэтому во время применения препарата следует прекратить кормление грудью.
Особенности влияния препарата на способность управлять транспортом и потенциально опасными механизмами

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

Рекомендации по применению

Режим дозирования

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 препарату Фармадипин®. 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!

Метод и путь введения

Препарат Фармадипин®, капли оральные, принимают внутрь.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

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.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Обратитесь к врачу или фармацевту за советом прежде, чем применять лекарственный препарат.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

При соблюдении рекомендаций по применению препарата побочные явления бывают незначительными и преходящими, как правило, не требуют отмены терапии.
При частом и неконтролируемом применении возможны нежелательные реакции, характерные для препаратов этой фармакологической группы.
Часто (им может быть подвержено до 1 человека из 10):

- головная боль, отек, вазодилатация, запор, ощущение недомогания.

Нечасто (им может быть подвержено до 1 человека из 100):

- аллергические реакции, аллергический отек/ангиоотек (включая отек гортани*), реакции обеспокоенности, расстройства сна, вертиго, мигрень, головокружение, тремор, тахикардия, усиленное сердцебиение, гипотензия, потеря сознания, носовое кровотечение, заложенность носа, боль в желудочно-кишечном тракте и абдоминальная боль, тошнота, диспепсия, метеоризм, эритема, полиурия, дизурия.

Редко(им может быть подвержено до 1 человека из 1000):

- анемия, лейкопения, тромбоцитопения, зуд, крапивница, высыпания, возбуждение, парестезия, дизестезия, гипергликемия (следует учитывать у больных сахарным диабетом), нарушения зрения, диспноэ, мышечные судороги, отеки суставов, эректильная дисфункция, неспецифическая боль, лихорадка, отеки голени.

Очень редко (им может быть подвержено до 1 человека из 10000):

- анафилактическая/анафилактоидная реакция, сухость во рту, гиперплазия десен (при длительном применении), рвота, транзиторное повышение активности ферментов печени.

Неизвестно (частота неизвестна, потому что не может быть оценена на основании имеющихся данных клинических исследований):

- агранулоцитоз, сонливость, гипостезия, боль в глазах, боль в груди (стенокардия), безоар, дисфагия, кишечная непроходимость, язва кишечника, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера, желтуха, токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, пурпура, артралгия, миалгия.

*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.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан
http://www.ndda.kz

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Один мл препарата содержит

активное вещество - нифедипин в пересчёте на 100 % сухое вещество 20 мг,

вспомогательные вещества: полиэтиленгликоль 400, этанол (96 %).

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Прозрачная желтого или зеленовато-желтого цвета вязкая жидкость со слабым спиртовым запахом.

Форма выпуска и упаковка

По 5 мл препарата разливают во флаконы из коричневого стекла, закупоренные крышками полиэтиленовыми для флаконов, с контролем первого вскрытия с капельницами. Или по 25 мл препарата разливают во

флаконы из светозащитного стекла, закупоренные пробками-капельницами и крышками навинчиваемыми, или по 25 мл во флаконы из коричневого стекла, закупоренные крышками полиэтиленовыми для флаконов с капельницами, с контролем первого вскрытия. На флаконы наклеивают этикетки-самоклейки. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применения на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения
3 года.
Срок хранения после вскрытия флакона 28 суток.
Не применять по истечении срока годности!
Условия хранения
Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ºС.
Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Сведения о производителе
АО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.
Тел.: +38 (044) 496 87 87, адрес электронной почты: info@farmak.ua

Держатель регистрационного удостоверения
АО «Фармак», Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 63.
Тел.: +38 (044) 496 87 87, факс: +38 (044) 239 19 40
адрес электронной почты: info@farmak.ua

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства
Представительство АО «Фармак» в Республике Казахстан
Республика Казахстан, г. Алматы, индекс 050051, ул. Фонвизина, 22.
Тел.: +7 (771) 765 43 94, электронный адрес: phv@farmak.kz