ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
НИФЕДИПИН

Регистрационный номер: ЛСР-001945/09
Торговое наименование препарата: Нифедипин
Международное непатентованное наименование: нифедипин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой
Состав на одну таблетку:
Действующее вещество:
нифедипин - 10,00 мг.
Вспомогательные вещества (ядро):
лактозы моногидрат (сахар молочный) - 58,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 15,00 мг, крахмал картофельный - 5,60 мг, кроскармеллоза натрия - 2,00 мг, магния стеарат - 0,90 мг, повидон-К25 - 3,50 мг.
Вспомогательные вещества (оболочка): гипромеллоза - 2,38 мг, макрогол-4000 - 0,56 мг, титана диоксид - 1,00 мг, краситель хинолиновый желтый - 0,06 мг.
Описание: таблетки двояковыпуклой формы, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, на изломе однородного цвета.
Фармакотерапевтическая группа: блокатор «медленных» кальциевых каналов
Код АТХ: С08СА05
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Нифедипин - селективный блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК) производное 1,4 - дигидропиридина. Оказывает вазодилатирующее, антиангинальное и антигипертензивное действие.
Уменьшает ток внеклеточных ионов кальция внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток коронарных и периферических артерий. В терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток ионов кальция, нарушенный при ряде патологических состояний, прежде всего, при артериальной гипертензии. Уменьшает спазм и расширяет коронарные и периферические артериальные сосуды, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, снижает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде.
При этом улучшается кровоснабжение ишемизированных зон миокарда без развития синдрома «обкрадывания», а также увеличивает количество функционирующих коллатералей. Практически не влияет на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы и не оказывает как про-, так и антиаритмического действия. Не влияет на тонус вен. Нифедипин усиливает почечный кровоток, вызывая умеренный натрийурез. У пациентов с нормальным артериальным давлением (АД) нифедипин не оказывает на него влияния либо влияет на него в незначительной степени.
Время наступления клинического эффекта при приеме внутрь - 20 мин, длительность эффекта составляет 4-6 ч.
Фармакокинетика
Всасывание
После приема внутрь нифедипин быстро и почти полностью (от 92% до 98%) абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Его системная биодоступность составляет 45-56% из-за эффекта «первичного прохождения» через печень. Одновременный прием пищи приводит к замедлению абсорбции, но не снижает ее уровень. Максимальная концентрация в плазме крови наблюдается через 1-3 ч и составляет 65 нг/мл.
Распределение
Связь с белками плазмы крови (альбуминами) составляет около 95%. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.
Метаболизм
После приема внутрь нифедипин метаболизируется в стенках кишечника и печени, преимущественно за счет процесса окисления. Метаболиты не обладают фармакологической активностью.
В метаболизме участвуют изоферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7.
Выведение
Выводится в основном почками в виде неактивных метаболитов (приблизительно 80% принятой дозы) и через кишечник с желчью - около 20%. Период полувыведения ($T_{1/2}$) составляет 2-4 часа. У пациентов с печеночной недостаточностью снижается общий клиренс и увеличивается $T_{1/2}$.
Не кумулирует. Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на фармакокинетику. Плазмоферез усиливает выведение нифедипина.
Показания к применению
• артериальная гипертензия (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами).
• ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).
Противопоказания
• повышенная чувствительность к нифедипину и другим производным 1,4-дигидропиридина (риск развития реакций перекрестной повышенной чувствительности), а также к другим компонентам препарата;
• острый период инфаркта миокарда (в течение первых 4-х недель);
• нестабильная стенокардия;
• кардиогенный шок;
• выраженный аортальный стеноз;
• одновременное применение с рифампицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
• возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлена);
• дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция;
• беременность до 20-ти недель, период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»);
• хроническая сердечная недостаточность (в стадии декомпенсации);
• выраженное снижение АД (систолическое АД менее 90 мм рт.ст.).
С осторожностью: хроническая сердечная недостаточность, стеноз митрального клапана, синдром слабости синусового узла, выраженная тахикардия, нарушение функции печени, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия, пожилой возраст, одновременное применение лекарственных средств, ингибирующих или индуцирующих изофермент CYP3A4 (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), одновременное применение гипотензивных и антиангинальных средств (необходима коррекция дозы - см. раздел «Способ применения и дозы»), одновременное применение с бета-адреноблокаторами и сердечными гликозидами; нарушение функции почек (особенно применение у пациентов, находящихся на гемодиализе, со злокачественной артериальной гипертензией или со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) (риск выраженного и непрогнозируемого снижения АД)), сахарный диабет, беременность после 20-й недели, цереброваскулярные заболевания, у пациентов с выраженным стенозом любого отдела желудочно-кишечного тракта, поскольку возможно развитие непроходимости кишечника.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Применение препарата Нифедипин противопоказано при беременности до 20 недель. Адекватных и контролируемых исследований применения нифедипина у беременных не проводилось. Соответственно, данные контролируемых клинических исследований эффективности и безопасности применения нифедипина у беременных отсутствуют. Испытания на животных показали наличие эмбриотоксичности, плацентотоксичности, фетотоксичности и тератогенности при применении нифедипина в течение и по окончании периода органогенеза.
По имеющимся клиническим данным нельзя судить о специфическом пренатальном риске и развитии побочных реакций у новорожденного.
Вместе с тем имеются данные об увеличении вероятности перинатальной асфиксии, кесарева сечения, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода. Неясно, являются ли перечисленные случаи следствием основного заболевания (артериальной гипертензии), проводимого лечения или специфическим эффектом препарата нифедипин.
Имеющаяся информация является недостаточной для того, чтобы исключить вероятность возникновения побочных эффектов, представляющих опасность для плода и новорожденного. Поэтому применение препарата Нифедипин после 20-й недели беременности требует тщательной индивидуальной оценки соотношения риска и пользы для пациентки, плода и/или новорожденного и может рассматриваться только в тех случаях, когда другие способы лечения противопоказаны или неэффективны.
Период грудного вскармливания
Нифедипин выделяется в грудное молоко, поэтому если применение препарата Нифедипин необходимо в период лактации, грудное вскармливание необходимо отменить.
При применении препарата Нифедипин одновременно с внутривенным введением раствора магния сульфата у беременных необходим тщательный контроль АД вследствие возможности чрезмерного снижения АД, что представляет опасность как для матери, так и для плода.
Фертильность/Экстракорпоральное оплодотворение
В единичных случаях при проведении экстракорпорального оплодотворения при применении БМКК, в частности нифедипина, отмечались обратимые биохимические изменения в головке сперматозоидов, что приводило к нарушению функции спермы. При безуспешных попытках экстракорпорального оплодотворения и при исключении других причин бесплодия, следует принимать во внимание вероятность влияния на сперму БМКК, в частности нифедипина, при условии их применения.
Способ применения и дозы
Рекомендуется принимать препарат Нифедипин внутрь во время или после приема пищи, запивая небольшим количеством воды.
Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания и реакции пациента на проводимую терапию.
Начальная доза *при артериальной гипертензии* составляет по 1 таблетке (10 мг) 2 раза в сутки. При необходимости доза может быть увеличена до 2 таблеток (20 мг) 1-2 раза в сутки. Между двумя приемами препарата должно пройти не менее 2-х часов. Максимальная суточная доза составляет 40 мг.
При *стенокардии напряжения* рекомендуется начинать терапию с 10 мг (1 таблетка) 3 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы на 10 мг через 4-5 дней. Максимальная суточная доза составляет 40 мг.
При необходимости повышения суточной дозы свыше 40 мг для лечения артериальной гипертензии или стенокардии, рекомендуется перевести пациента на прием нифедипина в лекарственной форме таблетки пролонгированного действия, 20, 30, 40 или 60 мг.
Особые группы пациентов
У пожилых пациентов (старше 65 лет) фармакокинетика нифедипина изменяется, в связи с этим поддерживающая доза Нифедипина может быть снижена по сравнению с пациентами молодого возраста.
Пациентам, получающим комбинированную (антиангинальную или гипотензивную) терапию, обычно назначают меньшие дозы препарата.
У пациентов с *тяжелыми нарушениями функции печени* доза препарата должна быть снижена.
У пациентов с *нарушениями функции почек* коррекции дозы не требуется.
Побочное действие
Побочные действия систематизированы относительно каждой из систем органов в зависимости от частоты встречаемости с использованием классификации Всемирной организации здравоохранения: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100), *нечасто* (≥1/1000, <1/100), *редко* (≥1/10000, <1/1000), *очень редко* (<1/10000, включая единичные случаи), *частота неизвестна* (недостаточно данных для оценки частоты развития).
Со стороны крови и лимфатической системы: редко - тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура; *очень редко* - анемия; *частота неизвестна* - лейкопения, агранулоцитоз.
Со стороны иммунной системы: нечасто - аллергические реакции, отеки в связи с развитием аллергической реакции/ангионевротический отек (отек Квинке) (включая отек гортани*); *редко* - кожный зуд, кожная сыпь, крапивница; *частота неизвестна* - анафилактические/анафилактоидные реакции, аутоиммунный гепатит.
Со стороны психики: нечасто- тревога, невроз, нарушения сна (в т.ч. бессонница).
Со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна - гипергликемия.
Со стороны нервной системы: часто - головная боль, повышенная утомляемость; *нечасто* - вертиго, мигрень, головокружение, тремор; *редко* - парестезия, дизестезия; *частота неизвестна* - гипестезия, сонливость.
При длительном применении внутрь в высоких дозах - парестезии конечностей, тремор, экстрапирамидные (паркинсонические) нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, туголодвижность рук или ног, тремор кистей и пальцев рук, затруднение глотания), депрессия.
Со стороны органа зрения: нечасто - нарушение зрения (в том числе транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации нифедипина в плазме крови); *частота неизвестна* - боль в глазах.
Со стороны сердца: нечасто - тахикардия, ощущение сердцебиения; *частота неизвестна* - боль в груди (стенокардия).
Со стороны сосудов: часто - отеки (включая периферические отеки лодыжек, стоп, голеней), проявления чрезмерной вазодилатации (бессимптомное снижение АД, развитие или усугубление течения сердечной недостаточности (чаще усугубление уже имевшейся), «приливы» крови к коже лица, чувство жара); *нечасто* - выраженное снижение АД, обморок, у некоторых пациентов (особенно с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий), особенно в начале лечения или при увеличении дозы, возможно появление приступов стенокардии, вплоть до развития инфаркта миокарда, что требует отмены препарата.
Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто - носовое кровотечение, заложенность носа; *частота неизвестна* - одышка, отек легких (затруднение дыхания, кашель, стридорозное дыхание).
Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто - запор; *нечасто* - боль в области желудочно-кишечного тракта и боль в животе, тошнота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту; *редко* - гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность); *частота неизвестна* - рвота, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера; *применимо только для недеформируемых лекарственных форм с контролируемым высвобождением: безоар, дисфагия, обструкция кишечника, изъязвление слизистой оболочки кишечника.*
Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто - временное повышение активности «печеночных» трансаминаз; *частота неизвестна* - желтуха.
Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто - эритема; *частота неизвестна* - токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), реакции фоточувствительности аллергической природы, пурпура.
Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: нечасто - судороги мышц, отечность суставов; *частота неизвестна* - артралгия, миалгия.
Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто - полиурия, дизурия.
Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто - эректильная дисфункция, гинекомастия (у пожилых пациентов, полностью исчезающая после отмены препарата).
Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто - астения, слабость; *нечасто* - неспецифические боли, озноб*, увеличение массы тела.
* - может привести к состоянию, угрожающему жизни. У пациентов, находящихся на гемодиализе, со злокачественной артериальной гипертензией или со сниженным объемом циркулирующей крови в результате проявления вазодилатации может возникнуть выраженное снижение АД.
Передозировка
Симптомы: в случае тяжелой интоксикации нифедипином возможны: нарушение сознания вплоть до развития комы, выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия в результате нарушения атриовентрикулярной проводимости, гипергликемия в результате подавления секреции инсулина, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок с отеком легких.
Лечение: действия должны быть, прежде всего, направлены на выведение нифедипина из организма (делают промывание желудка, назначают активированный уголь) и восстановление сердечной деятельности и дыхания (проводят симптоматическое лечение, необходим контроль жизненно важных функций организма).
Важно обеспечить максимально возможное выведение нифедипина из организма. При передозировке нифедипина при приеме внутрь рекомендуется промывание желудка через зонд и при необходимости промывание тонкого кишечника для предотвращения последующей его абсорбции.
Гемодиализ неэффективен, поскольку данным способом нифедипин не выводится из организма, рекомендуется проведение плазмафереза (высокое связывание с белками плазмы крови, относительно низкий объем распределения).
Нарушения ритма сердца в виде брадикардии корректируются симптоматическим лечением бета-симпатомиметиками и при брадикардии, угрожающей жизни, возможна установка временного искусственного водителя ритма.
При выраженном снижении АД в результате кардиогенного шока и дилатации артериального русла показано медленное внутривенное введение (в/в) 10% кальция хлорида или кальция глюконата в дозе 0,2 мл/кг (но не более 10 мл) в течение 5 мин; при неэффективности возможно повторное введение под контролем содержания кальция в сыворотке крови, при возобновлении симптоматики можно перейти на постоянную инфузию со скоростью 0,2 мл/кг/ч, но не более 10 мл/ч. В результате введения препаратов кальция содержание кальция в сыворотке крови может достичь верхних пределов границы нормы либо до незначительно повышенных значений. При неэффективности данных мероприятий возможно применение вазоконстрикторов (допамина или норэпинефрина). Доза данных препаратов устанавливается индивидуально на основании полученного эффекта от терапии.
При нарушениях проводимости - атропин, изопреналин или искусственный водитель ритма.
При развитии сердечной недостаточности - в/в введение строфантина.
Катехоламины следует применять только при недостаточности кровообращения, угрожающей жизни (в связи с их пониженной эффективностью требуется высокая доза, вследствие чего возрастает опасность развития аритмии, обусловленной интоксикацией). Рекомендуется контроль концентрации глюкозы в крови (может снижаться высвобождение инсулина) и содержания электролитов (калия, кальция).
Следует с осторожностью проводить введение препаратов, увеличивающих объем циркулирующей крови, ввиду наличия риска развития перегрузки сердца.
Взаимодействие с другими лекарственными средствами
Лекарственные средства, оказывающие влияние на нифедипин
Нифедипин подвергается метаболизму с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, находящегося в слизистой оболочке кишечника и печени. Лекарственные средства, подавляющие или индуцирующие эту ферментную систему, могут оказать влияние на эффект «первичного прохождения» (после приема внутрь) или клиренс нифедипина (см. раздел «Особые указания»).
Следует учитывать силу взаимодействия и длительность данного эффекта при одновременном применении нифедипина со следующими лекарственными средствами:
Рифампицин
Рифампицин сильно повышает активность изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, что приводит к значительному уменьшению биодоступности и эффективности нифедипина, поэтому их одновременное применение противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).
В период одновременного применения нифедипина со слабыми или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 следует контролировать АД и при необходимости корректировать дозу Нифедипина.
Макролиды (например, эритромицин)
Не проводилось исследований взаимодействия между нифедипином и макролидами. Известно, что некоторые макролиды могут ингибировать изофермент CYP3A4, который принимает участие в метаболизме других лекарственных средств. Поэтому нельзя исключить потенциального повышения концентрации нифедипина в плазме крови при их одновременном приеме (см. раздел «Особые указания»).
Азитромицин не ингибирует изофермент CYP3A4, хотя и относится по своей структуре к макролидным антибиотикам.
Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир)
Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и ингибиторами ВИЧ- протеазы не представлены. Известно, что представители данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. Также было показано, что данный класс препаратов ингибирует изофермент CYP3A4 in vitro, обуславливающий метаболизм нифедипина. При одновременном применении с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его концентрации в плазме крови за счет снижения эффекта «первичного прохождения» через печень и снижения его выведения (см. раздел «Особые указания»).
Азольные противогрибковые средства (например, кетоконазол, флуконазол, итраконазол)
Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и азольными противогрибковыми средствами не представлены. Известно, что представители данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. При одновременном приеме внутрь с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его системной биодоступности за счет снижения эффекта «первичного прохождения» через печень (см. раздел «Особые указания»).
Флуоксетин
Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и флуоксетином не представлены. Известно, что флуоксетин ингибирует in vitro изофермент CYP3A4, обуславливающий метаболизм нифедипина. Поэтому нельзя исключить повышения концентрации нифедипина в плазме крови при их одновременном применении (см. раздел «Особые указания»).
Нафазодон
Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и нафазодоном не представлены. Известно, что нафазодон ингибирует изофермент CYP3A4, обуславливающий метаболизм нифедипина. Поэтому нельзя исключить повышения концентрации нифедипина в плазме крови при их одновременном применении (см. раздел «Особые указания»).
Хинупристин/Дальфопристин
Одновременный прием хинупристина/дальфопристина с нифедипином может приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови (см. раздел «Особые указания»).
Вальпроевая кислота
Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и вальпроевой кислотой не представлены. Поскольку было установлено, что вальпроевая кислота может повышать концентрацию схожего по структуре БМКК, нимодипина, в плазме крови, нельзя исключить увеличение концентрации нифедипина в плазме крови и как результат - усиление его терапевтического эффекта (см. раздел «Особые указания»).
Циметидин
Циметидин ингибирует изофермент CYP3A4 и вызывает повышение плазменной концентрации нифедипина, усиливая тем самым его антигипертензивное действие (см. раздел «Особые указания»).
Другие виды взаимодействия
Цизаприд
Одновременный прием нифедипина и цизаприда может приводить к увеличению концентрации нифедипина в плазме крови.
Дилтиазем
Дилтиазем уменьшает клиренс нифедипина и, следовательно, повышает плазменную концентрацию нифедипина. Таким образом, следует соблюдать осторожность при применении препаратов в комбинации и при необходимости снижать дозу нифедипина.
Индукторы изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, включая противоэпилептические средства, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал
Фенитоин индуцирует изофермент CYP3A4. При одновременном применении нифедипина с фенитоином снижается биодоступность нифедипина и, таким образом, снижает его эффективность. При одновременном приеме данных лекарственных средств следует оценивать клинический эффект нифедипина и, в случае необходимости, рекомендуется повысить его дозу. Если дозу нифедипина увеличивают во время одновременного приема данных лекарственных средств, требуется снижение дозы нифедипина после отмены этих препаратов.
Клинические исследования потенциального взаимодействия между нифедипином и карбамазепином или фенобарбиталом не представлены. Поскольку было установлено, что в виду индукции изоферментов оба препарата могут снижать концентрацию схожего по структуре БМКК нимодипина в плазме крови, нельзя исключить снижения концентрации нифедипина в плазме крови и как результат - снижение его терапевтического эффекта.
Влияние нифедипина на другие лекарственные средства
Лекарственные средства, снижающие АД (гипотензивные средства)
Совместное применение нифедипина с другими гипотензивными средствами может приводить к взаимному усилению антигипертензивного эффекта, к таким средствам, например, относятся: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, БМКК, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5, метилдопа, магния сульфат.
Дигоксин
Одновременное применение нифедипина и дигоксина может привести к уменьшению клиренса дигоксина и как следствие к повышению его концентрации в плазме крови. Следует установить тщательное клиническое и ЭКГ наблюдение за пациентами для раннего выявления симптомов передозировки дигоксином; при необходимости, в зависимости от плазменной концентрации дигоксина, его доза должна быть снижена.
Хинидин
При комбинации с хинидином у некоторых пациентов может снизиться его концентрация в плазме крови, а в дальнейшем при прекращении приема нифедипина она может значительно повыситься. Поэтому при одновременном приеме нифедипина или его отмене после совместного приема с хинидином рекомендуется тщательно контролировать концентрацию хинидина в плазме крови и при необходимости скорректировать его дозу.
Такролимус
Такролимус метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P450, Недавно опубликованные данные указывают на то, что доза такролимуса в случае одновременного приема с нифедипином у некоторых пациентов может быть снижена. При одновременном применении этих средств следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и, в случае необходимости, рекомендуется снизить его дозу.
Винкристин
При одновременном применении с нифедипином снижается выведение винкристина, что может потребовать снижения его дозы.
Магния сульфат
Необходимо тщательно контролировать АД при в/в введении магния сульфата, пациентам, принимающим нифедипин, т.к. возможно выраженное снижение АД.
Цефалоспорины
При одновременном применении с нифедипином увеличивается плазменная концентрация цефалоспоринов.
Нитраты
Необходимо учитывать синергетическое действие при одновременном применении нифедипина и нитратов.
Теофиллин
Нифедипин повышает концентрацию теофиллина в плазме крови при одновременном применении.
Фентанил
Одновременное применение фентанила и нифедипина может привести к выраженному снижению АД, поэтому рекомендуется отменить нифедипин (если это возможно) как минимум за 36 часов до проведения анестезии с применением фентанила.
Антикоагулянты непрямого действия
Зарегистрированы редкие сообщения увеличения протромбинового времени при одновременном применении нифедипина с антикоагулянтами непрямого действия (например, варфарин). Отношения к терапии нифедипином не установлены, клиническая значимость данного эффекта неизвестна.
Другие формы взаимодействия
Нифедипин может вызывать ложное повышение концентрации ванилилминдальной кислоты в моче при определении спектрофотометрическим методом, но не влияет на результаты измерений при использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии.
Сок грейпфрута
Сок грейпфрута ингибирует изофермент CYP3A4, повышает плазменные концентрации нифедипина и пролонгирует его действие вследствие снижения эффекта «первичного прохождения» через печень или уменьшения его клиренса. При этом отмечается усиление антигипертензивного действия нифедипина. При регулярном употреблении грейпфрутового сока этот эффект может сохраняться в течение 3 дней после последнего приема сока. В дальнейшем рекомендуется избегать одновременного употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока с нифедипином.
При одновременном применении нифедипина и *ацетилсалициловой кислоты, беназеприла, кандесартана, дебрисоквина, доксазозина, ирбесартана, омепразола, орлистата, пантопразола, ранитидина, росигилитазона и триамтерена/гидрохлоротиазида какое-либо влияние* на фармакокинетику нифедипина отсутствует.
Препараты кальция могут уменьшить эффект БМКК.
Особые указания
С осторожностью следует применять Нифедипин у пациентов с симптомами хронической сердечной недостаточности.
При длительном приеме (в течение 2-3 месяцев) развивается толерантность к действию препарата.
Следует проводить тщательный контроль АД у беременных при применении препарата Нифедипин одновременно с в/в введением магния сульфата вследствие возможности чрезмерного снижения АД, что представляет опасность как для матери, так и для плода (см. разделы «Применение при беременности и в период грудного вскармливания», «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
Одновременное применение бета-адреноблокаторов необходимо проводить в условиях тщательного врачебного контроля, поскольку это может обусловить чрезмерное снижение АД, а в некоторых случаях - усугубление симптомов сердечной недостаточности.
Следует иметь в виду, что в начале лечения может возникнуть приступ стенокардии, особенно после недавней резкой отмены бета-адреноблокаторов (последние следует отменять постепенно).
Диагностическими критериями применения препарата при вазоспастической стенокардии являются: классическая клиническая картина, сопровождающаяся повышением сегмента ST, возникновение эрговонин-индуцированной стенокардии или спазма коронарных артерий, выявление коронароспазма при ангиографии или выявление ангиоспастического компонента без подтверждения (например, при разном пороге напряжения или при нестабильной стенокардии, когда данные электрокардиограммы свидетельствуют о преходящем ангиоспазме).
Для пациентов с тяжелой обструктивной кардиомиопатией существует риск увеличения частоты, тяжести проявления и продолжительности приступов стенокардии после приема Нифедипина; в данном случае необходима отмена препарата.
У пациентов с сахарным диабетом при применении препарата Нифедипин может потребоваться контроль концентрации глюкозы в плазме крови.
У пациентов, находящихся на гемодиализе, с высоким АД и необратимым нарушением функции почек, со сниженным ОЦК препарат следует применять с осторожностью, так как может произойти резкое падение АД.
За пациентами с нарушением функции печени требуется установить тщательное наблюдение, при тяжелых клинических случаях может потребоваться уменьшение дозы. Нифедипин метаболизируется изоферментом CYP3A4 системы цитохрома P 450. Лекарственные средства, подавляющие или индуцирующие эту ферментную систему, могут оказывать влияние на эффект «первичного прохождения» через печень и клиренс нифедипина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).
К лекарственным средствам, ингибирующим изофермент CYP3A4 и повышающим концентрацию нифедипина в плазме крови относятся: макролиды (например, эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир), азольные противогрибковые средства (например, кетоконазол), антидепрессанты (нефазодон, флуоксетин), хинупристин/дальфопристин, вальпроевая кислота, циметидин.
При одновременном применении препарата Нифедипин с данными лекарственными средствами следует контролировать АД и в случае необходимости скорректировать дозу препарата Нифедипин.
Особенности применения у разных групп пациентов отражены в разделе «Способ применения и дозы».
Препарат Нифедипин может вызывать чрезмерное снижение АД с появлением рефлекторной тахикардии, что может привести к осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца и ишемия головного мозга).
Как и при применении вазоактивных лекарственных средств очень редко в виде спонтанных сообщений поступали извещения о развитии стенокардии на фоне применения нифедипина в лекарственной форме с немедленным высвобождением, особенно в начале курса терапии. Данные клинических исследований подтверждают, что частота развития приступов стенокардии нечаста.
У пациентов со стенокардией в анамнезе может наблюдаться увеличение частоты, длительности и тяжести приступов стенокардии, особенно в начале курса терапии препаратом Нифедипин.
В единичных случаях отмечено развитие инфаркта миокарда на фоне приема Нифедипина, но в данном случае его невозможно было распознать по картине протекающего заболевания.
Нифедипин, как и другие БМКК, угнетают агрегацию тромбоцитов in vitro. Малое количество сообщений подтверждают данные о статистически значимом снижении агрегации тромбоцитов и увеличении времени кровотечения. Клиническая значимость этого неизвестна.
Во время терапии не рекомендуется употребление спиртных напитков из-за риска чрезмерного снижения артериального давления.
При состояниях гиповолемии существует антигипертензивное действие препарата.
При заболеваниях почек нет необходимости корректировать дозу препарата.
Сниженное легочно-артериальное давление и гиповолемия после диализа могут усилить эффект препарата, в этом случае дозу следует уменьшить соответствующим образом. Редко возможно повышение активности некоторых ферментов - щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, которые обычно носят преходящий характер, но иногда могут быть сильно выраженными. Такие изменения лабораторных анализов редко связаны с клинической симптоматикой, но в некоторых случаях они вызваны аутоиммунным гепатитом на фоне внутрипеченочного холестаза и желтухи.
Ингаляционные анестетики могут усилить снижение АД. Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общей анестезией, необходимо информировать врача-анестезиолога о том, что пациент принимает Нифедипин.
Во время лечения возможны положительные результаты при проведении прямой реакции Кумбса.
Отмену препарата производят постепенно (риск развития синдрома "отмены").
Следует соблюдать осторожность применения у пожилых пациентов вследствие наибольшей вероятности возрастных нарушений функции почек.
При терапии препаратом Нифедипин следует обращать внимание на появление периферических отеков у пациентов.
Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами
В период применения препарата необходимо соблюдать осторожность при выполнении потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами, работа диспетчера, оператора).
Форма выпуска
Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг.
По 10, 25, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.
По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств или полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками из полиэтилена высокого давления с контролем первого вскрытия, или крышками полипропиленовыми с системой «нажать-повернуть» или крышками из полиэтилена низкого давления с контролем первого вскрытия.
Одну банку или 1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).
Условия хранения
В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
3 года. Не применять после истечения срока годности.
Условия отпуска
Отпускают по рецепту.
Производитель
ООО «Озон»
Юридический адрес: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, д. 11.
Адрес производства, в том числе для переписки и приема претензий: 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.
Тел./факс: 8(84862) 29003. Тел.сот.: +79874599991, +79874599992.
E-mail: ozon@ozon-pharm.ru
www.ozonpharm.ru
В случае изготовления препарата на производственной площадке ООО «Озон Фарм», Россия:
ООО «Озон Фарм»
Адрес места производства, в том числе для переписки и приема претензий: 445143, Россия, Самарская обл., Ставропольский район, с. Подстепки, территория ОЭЗ ППТ, Магистраль № 3, участок № 11, строение № 1.
Тел.сот.: +79874599993, +79874599994.
e-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru