МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
№ П015233/01- 021014
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

НИФЕДИПИН

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Нифедипин

Международное непатентованное название: нифедипин

Лекарственная форма: таблетки, покрытые оболочкой

Состав

1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит:

активное вещество: нифедипин – 10,00 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 50,00 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 48,20 мг, крахмал пшеничный - 5,00 мг, желатин - 2,00 мг, магния стеарат - 1,20 мг, тальк - 3,60 мг;

вспомогательные вещества при нанесении оболочки: тальк - 1,828 мг, этилцеллюлоза - 0,344 мг, пропиленгликоля глицерил олеат - 0,068 мг, сахароза - 74,376 мг, повидон К-30 - 0,384 мг, кармеллоза натрия - 0,344 мг, титана диоксид - 1,600 мг, кремния диоксид коллоидный безводный - 0,256 мг, краситель хинолиновый желтый (Eurolake Quinoline Yellow E 104) - 0,576 мг, краситель солнечный закат желтый (Eurolake Sunset Yellow E 110) - 0,024 мг, макрогол 6000 - 0,060 мг, полисорбат 20 - 0,132 мг, глицерол - 0,008 мг.

Описание

Круглые таблетки двояковыпуклой формы, покрытые оболочкой, желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: блокатор „медленных" кальциевых каналов.

Код АТХ: C08CA05

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нифедипин – селективный блокатор „медленных" кальциевых каналов (БМКК), производное 1,4-дигидропиридина. Оказывает антигипертензивное и антиангинальное

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 нифедипин не оказывает на него влияния либо влияет на него в незначительной степени.

Детский возраст

Ограничены данные исследований различных доз и лекарственных форм нифедипина в сравнении с другими антигипертензивными препаратами, как при лечении острого гипертонического криза, так и при лечении гипертонической болезни. Был продемонстрирован антигипертензивный эффект нифедипина, но нет четких рекомендаций по его дозированию, неизвестны безопасность применения при длительном приеме и влияние на сердечно-сосудистую систему у пациентов младше 18 лет. Лекарственная форма для пациентов детского возраста отсутствует.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь нифедипин почти полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Его системная биодоступность после приема внутрь лекарственной формы с немедленным высвобождением составляет 45-56% из-за эффекта «первичного прохождения» через печень. Максимальные концентрации в плазме и сыворотке крови устанавливаются через 30-60 минут после приема. Одновременный прием пищи приводит к замедлению абсорбции, но не снижает ее уровень.

Распределение

Связь с белками плазмы крови (альбуминами) составляет около 95%. Период полураспределения после внутривенного (в/в) введения составляет 5-6 минут.

Метаболизм

После приема внутрь нифедипин метаболизируется в стенках кишечника и печени, преимущественно за счет процесса окисления. Метаболиты не обладают фармакологической активностью. Нифедипин выводится в форме метаболитов преимущественно через почки и около 5-15% с желчью через кишечник. В неизмененном виде нифедипин обнаруживается в следовых количествах в моче (менее 0,1%).

Выведение

Период полувыведения в конечной фазе составляет приблизительно 1,7-3,4 часа. Не наблюдалось аккумуляции нифедипина после его приема в рекомендованной дозе при длительном применении. В случае нарушения функции почек не было отмечено значимых изменений фармакокинетических свойств нифедипина по сравнению со здоровыми добровольцами. При нарушении функции печени период полувыведения нифедипина заметно увеличивается, а общий клиренс снижается. В случае тяжелого нарушения функции печени может потребоваться снижение дозы нифедипина (см. раздел *Особые указания*).

Показания к применению

- Ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия (стенокардия напряжения), вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала);
- артериальная гипертензия, включая гипертонический криз.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к нифедипину, другим производным 1,4-дигидропиридина (риск развития реакций перекрестной гиперчувствительности) или к какому-либо вспомогательному веществу, входящему в состав препарата (см. раздел *Особые указания*);
- кардиогенный шок;
- выраженный аортальный стеноз;
- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда (первые 4 недели);
- одновременное применение с рифампицином (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*);
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

С осторожностью

- Выраженное снижение артериального давления (АД) (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.);
- пациенты с симптомами хронической сердечной недостаточности;
- печеночная недостаточность;
- пожилой возраст;
- одновременный прием препаратов, ингибирующих или индуцирующих изофермент CYP3A4;
- одновременный прием гипотензивных и антиангинальных средств (необходима коррекция дозы – см. раздел *Способ применения и дозы*);
- пациенты, находящиеся на гемодиализе, со злокачественной артериальной гипертензией и со сниженным объёмом циркулирующей крови (риск выраженного снижения АД);
- сахарный диабет.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Нифедипин не следует применять во время беременности, исключение составляют только те случаи, когда другие способы терапии противопоказаны или неэффективны. Препарат Нифедипин возможно назначать только пациенткам с тяжелой артериальной гипертензией, у которых не наблюдается клинического ответа на стандартную терапию.

Адекватных и контролируемых исследований применения нифедипина у беременных не проводилось. По имеющимся клиническим данным нельзя судить о специфическом пренатальном риске и развитии побочных реакций у новорожденного.

Испытания на животных показали наличие эмбриотоксичности, плацентотоксичности, фетотоксичности и тератогенности при приеме нифедипина в течение и по окончании периода органогенеза.

Имеющаяся информация является недостаточной для того, чтобы исключить вероятность возникновения побочных эффектов, представляющих опасность для плода и 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 нифедипина.

Период грудного вскармливания

Нифедипин выделяется в грудное молоко. Концентрация нифедипина в грудном молоке сравнима с его концентрацией в сыворотке крови матери. В случае отсутствия возможности отмены кормления ребенка грудным молоком при приеме препарата Нифедипин рекомендуется воздерживаться от грудного вскармливания или сцеживания молока, которое будет впоследствии употребляться новорожденным, на 3-4 часа после его приема, для того чтобы снизить влияние нифедипина на ребенка (данные для лекарственная форма нифедипина с немедленным высвобождением).

Фертильность

При проведении экстракорпорального оплодотворения в единичных случаях применение БМКК, подобных нифедипину, было связано с обратимыми биохимическими изменениями в головке сперматозоида, что может послужить причиной нарушения функции спермы. У мужчин, у которых попытки зачатия ребенка с партнершей не приводят к успешному оплодотворению яйцеклетки и у которых не найдены иные причины нарушения репродуктивной функции, прием БМКК следует рассматривать в качестве одной из причин нарушения репродуктивной функции.

Способ применения и дозы

Внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды.

Режим дозирования устанавливают индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания и реакции пациента на проводимую терапию.

Начальная доза: по 1 таблетке (10 мг) 3 раза в сутки. При необходимости доза препарата может быть увеличена до 2-х таблеток (20 мг) – 1-2 раза в сутки.

Между двумя приемами препарата должно пройти не менее 2 часов.

При гипертоническом кризе - по 10 мг под тщательным контролем АД и частоты сердечных сокращений. После приема пациенту рекомендуется находиться в положении "лежа" в течение 30-60 минут.

При стенокардии напряжения рекомендуется начинать терапию с 10 мг 3 раза в сутки, с постепенным увеличением дозы на 10 мг через 4-5 дней.

Максимальная суточная доза - 40 мг.

У *пожилых пациентов (старше 65 лет)* фармакокинетика нифедипина изменяется, в связи с этим поддерживающая доза нифедипина может быть снижена по сравнению с молодыми пациентами.

Пациентам, получающим комбинированную (антиангинальную или гипотензивную) терапию, обычно назначаются меньшие дозы.

При тяжелых нарушениях функции печени доза препарата должна быть уменьшена.

У пациентов с нарушением функции почек коррекции дозы не требуется.

Побочное действие

Нежелательные реакции были выявлены в плацебо-контролируемых исследованиях нифедипина и распределены по частоте согласно категориям CIOMS III (данные клинических исследований основывались на: приеме нифедипина (n=2,661); плацебо (n=1,486); статус: 22 февраля 2006 и исследовании ACTION: нифедипин (n=3,825); плацебо (n=3,840)), побочные реакции перечислены далее.

Нежелательные реакции в подгруппе «часто» наблюдались с частотой менее 3%, кроме отеков (9,9%) и головной боли (3,9%). В каждой подгруппе нежелательные реакции представлены в порядке снижения их серьезности. Частота реакций представлена согласно следующей классификации: часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10 000, <1/1000). В подгруппе «частота неизвестна» перечислены реакции, которые были выявлены в постмаркетинговых наблюдательных исследованиях и для, которых частоту возникновения установить не представлялось возможным.

Со стороны крови и лимфатической системы: частота неизвестна – агранулоцитоз, лейкопения.

Со стороны иммунной системы: нечасто – аллергические реакции, отеки в связи с развитием аллергической реакции/ангионевротический отек (включая отек гортани*); редко – кожный зуд, крапивница, сыпь; частота неизвестна – анафилактические/анафилактоидные реакции.

Нарушения психики: нечасто – невроз страха, нарушения сна.

Со стороны обмена веществ и питания: частота неизвестна – гипергликемия.

Со стороны нервной системы: часто – головная боль; нечасто – вертиго, мигрень, головокружение, тремор; редко – парестезии, дизестезия; частота неизвестна – гипестезии, сонливость.

Со стороны органа зрения: нечасто – нарушения зрения; 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), вазодилатация; нечасто - выраженное снижение АД, обморок.

Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: нечасто – носовое кровотечение, заложенность носа; частота неизвестна – одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – запор; нечасто – боль в желудочно-кишечном тракте и боль в животе, тошнота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту; редко – гиперплазия десен; частота неизвестна – рвота, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера; *применимо только для недеформируемых лекарственных форм с контролируемым высвобождением:* безоар, дисфагия, обструкция кишечника, изъязвление слизистой стенки кишечника.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто – временное повышение активности ферментов печени; частота неизвестна – желтуха.

Со стороны кожи и подкожных тканей: нечасто – эритема; частота неизвестна – токсический эпидермальный некролиз, реакции фоточувствительности аллергической природы, пальпируемая пурпура.

Со стороны костно-мышечной и соединительной ткани: нечасто – мышечные судороги, отек сустава; частота неизвестна – артралгия, миалгия.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто – полиурия, дизурия.

Со стороны половых органов и молочной железы: нечасто – эректильная дисфункция.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: часто – плохое самочувствие; нечасто – неспецифические боли, озноб.

*может привести к состоянию, угрожающему жизни.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, со злокачественной артериальной гипертензией и со сниженным объёмом циркулирующей крови в результате вазодилатации может возникнуть выраженное снижение АД.

Передозировка

Симптомы: в случае тяжелой интоксикации нифедипином возможны: нарушение сознания вплоть до комы, выраженное снижение АД, тахикардия, брадикардия в результате подавления 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.

После приема нифедипина 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 искусственного водителя ритма.

При выраженном снижении АД в результате кардиогенного шока и дилатации артериального русла показано медленное в/в введение 10% кальция хлорида или кальция глюконата в дозе 0,2 мл/кг (но не более 10 мл) в течение 5 минут, 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 его в сыворотке крови может достичь верхних пределов границы нормы либо до слегка повышенных значений. При неэффективности данных мероприятий возможно применение вазоконстрикторов (допамина или норэпинефрина). Доза данных препаратов устанавливается индивидуально на основании полученного эффекта от терапии.

При выраженном снижении АД - в/в введение допамина или добутамина.

При нарушениях проводимости - атропин, изопреналин или искусственный водитель ритма.

При развитии сердечной недостаточности - в/в введение строфантина.

Катехоламины следует применять только при угрозе жизни (в связи с их пониженной эффективностью требуется высокая доза, вследствие чего возрастает опасность развития аритмии).

Рекомендуется контроль концентрации глюкозы в крови (может снижаться высвобождение инсулина) и электролитов (калия, кальция).

Следует с осторожностью проводить введение препаратов, увеличивающих объем циркулирующий крови, в виду наличия риска развития перегрузки сердца.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственные препараты, оказывающие влияние на нифедипин

Нифедипин подвергается метаболизму с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, находящегося в слизистой оболочке кишечника и в печени. Лекарственные вещества, 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 приеме 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 одновременный прием противопоказан (см. раздел *Противопоказания*).

В период одновременного применения нифедипина со следующими слабыми или умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 следует контролировать АД и при необходимости корректировать дозу препарата Нифедипин (см. раздел *Способ применения и дозы*).

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 препаратов. 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-протеаз (например, ритонавир, индинавир, нелфинавир, ампренавир)

Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и ингибиторами ВИЧ-протеаз не представлены. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. Также было показано, что данный класс препаратов ингибируют изофермент CYP3A4 *in vitro*, обуславливающий метаболизм нифедипина. При одновременном приеме с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его концентрации в плазме крови за счет снижения эффекта «первичного прохождения» и снижения его выведения (см. раздел *Особые указания*).

Азольные противогрибковые средства (например, кетоконазол, флуконазол, итраконазол)

Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и азольными противогрибковыми средствами пока не представлены. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. При одновременном приеме внутрь с нифедипином нельзя исключить существенного увеличения его системной биодоступности за счет снижения эффекта «первичного прохождения» (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 приеме (см. раздел *Особые указания*).

Нефазодон

Клинические исследования взаимодействия между нифедипином и нефазодоном пока не представлены. Известно, что нефазодон ингибирует изофермент CYP3A4, обуславливающий метаболизм нифедипина. Поэтому нельзя исключить повышения концентрации нифедипина в плазме крови при их одновременном приеме (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 потенциального 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 увеличения концентрации нифедипина в плазме крови и как результат – усиление его терапевтического эффекта (см. раздел *Особые указания*).

Циметидин

В виду ингибирования изофермента CYP3A4 циметидин увеличивает концентрацию нифедипина в плазме крови и может усиливать антигипертензивный эффект (см. раздел *Особые указания*).

Другие виды взаимодействия

Цизаприд

Одновременный прием цизаприда и нифедипина может приводить к увеличению концентрации нифедипина в плазме крови.

Индукторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450, включая противоэпилептические препараты, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал

Фенитоин индуцирует изофермент CYP3A4. При одновременном применении нифедипина с фенитоином снижается биодоступность нифедипина и, таким образом, уменьшается его эффективность. При одновременном приеме этих препаратов следует оценивать клинический эффект нифедипина и в случае необходимости рекомендуется

повысить его дозу. Если дозу нифедипина увеличивают во время одновременного приема обоих препаратов, требуется снижение дозы нифедипина после отмены фенитоина.

Клинические исследования потенциального взаимодействия между нифедипином и карбамазепином или фенобарбиталом не представлены. Поскольку было установлено, что в виду индукции ферментов оба препарата могут понижать 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 препараты:

Препараты, понижающие артериальное давление

Совместное применение нифедипина с другими гипотензивными средствами может приводить к взаимному усилению антигипертензивного эффекта, к таким препаратам, например, относятся:

- Диуретики,
- Бета-адреноблокаторы,
- Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента,
- Ангиотензина I рецепторов антагонисты,
- БМКК,
- Альфа-адреноблокаторы,
- Ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5,
- Метилдопа,
- Магния сульфат.

При одновременном применении нифедипина и бета-адреноблокаторов за пациентами следует установить тщательное наблюдение, так как в отдельных случаях возможно усугубление течения хронической сердечной недостаточности.

Дигоксин

Одновременное применение нифедипина и дигоксина может привести к уменьшению клиренса дигоксина и как следствие к повышению его концентрации в плазме крови. Следует тщательно наблюдать за пациентом на предмет появления симптомов передозировки дигоксина и, в случае необходимости, снизить дозу дигоксина, беря во внимание его концентрацию в плазме крови.

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 повысится. 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.

Сообщалось также об увеличении концентрации нифедипина в плазме крови в период одновременного применения препаратов, в то же время у некоторых пациентов не наблюдается изменения фармакокинетических параметров нифедипина. При добавлении хинидина к терапии нифедипином следует контролировать АД и при необходимости рекомендуется уменьшить дозу нифедипина.

Такролимус

Такролимус метаболизируется изоферментом CYP3A4 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 приеме препаратов следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови, и в случае необходимости, рекомендуется снизить его дозу.

Сок грейпфрута

Сок грейпфрута ингибирует изофермент CYP3A4 системы цитохрома P450. Прием нифедипина вместе с соком грейпфрута может привести к повышению плазменной концентрации нифедипина и удлинению его действия в результате сниженного метаболизма при «первичном прохождении» его через печень или снижения клиренса. Это может привести к усилению антигипертензивного действия нифедипина. При регулярном приеме грейпфрутового сока этот эффект может длиться как минимум 3 дня после его последнего приема. Следует избегать приема грейпфрутового сока в период приема нифедипина (см. раздел *Способ применения и дозы*).

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 (ВЭЖХ).

Особые указания

С осторожностью следует применять препарат Нифедипин у пациентов с выраженным снижением АД (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.), с симптомами хронической сердечной недостаточности.

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.

За пациентами с нарушением функции печени требуется установить тщательное

наблюдение, при тяжелых клинических случаях может потребоваться уменьшение дозы.

Нифедипин метаболизируется изоферментом CYP3A4 цитохрома P450. Лекарственные вещества, подавляющие или индуцирующие эту ферментную систему, могут оказывать влияние на эффект «первичного прохождения» или клиренс нифедипина (см. раздел *Взаимодействие с другими лекарственными препаратами*).

К препаратам, ингибирующим изофермент CYP3A4 цитохрома P450 и повышающим концентрацию нифедипина в плазме крови, относятся:

- макролиды (например, эритромицин),
- ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир),
- азольные противогрибковые средства (например, кетоконазол),
- антидепрессанты – нефазодон и флуоксетин,
- хинупристин/дальфопристин,
- вальпроевая кислота,
- циметидин.

При одновременном приеме препарата Нифедипин с данными препаратами следует контролировать АД и в случае необходимости скорректировать дозу Нифедипина.

Особенности применения у разных групп пациентов отражены в разделе *Способ применения и дозы*.

Препарат Нифедипин, как и другие лекарственные формы нифедипина с немедленным высвобождением, 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 приеме других вазоактивных лекарственных препаратов очень редко в виде спонтанных сообщений поступали извещения о появлении стенокардии на фоне приема нифедипина в лекарственной форме с немедленным высвобождением, особенно в начале лечения. 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 лечения 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.

В период лечения необходимо воздерживаться от приема алкоголя.

При состояниях гиповолемии усиливается антигипертензивное действие препарата.

При заболеваниях почек нет необходимости корректировать дозу.

Сниженное легочно-артериальное давление и гиповолемия после диализа могут усилить эффект лекарственного препарата, в этом случае дозу следует соответствующим образом уменьшить.

Редко возможно повышение активности некоторых ферментов - щелочной фосфатазы, креатинфосфокиназы, лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, которое обычно имеет переходящий характер, но иногда может быть сильно выраженным. Такие изменения лабораторных анализов редко связаны с клинической симптоматикой, но в некоторых случаях они вызваны аутоиммунным гепатитом на фоне внутрипеченочного холестаза и желтухи.

Возможен положительный результат теста Кумбса на фоне имеющейся гемолитической анемии или без нее, но доказать наличие причинно-следственной связи между этими проявлениями и применением нифедипина невозможно.

Ингаляционные анестетики могут усилить снижение АД. Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общей анестезией, необходимо проинформировать врача-анестезиолога о характере проводимой терапии.

Препарат Нифедипин содержит лактозу и поэтому не предназанчен для пациентов с лактазной недостаточностью, галактоземией или глюкозным/галактозным синдромом мальабсорбции.

Краситель Е110 может вызвать реакции аллергического типа, в том числе бронхиальную астму, особенно у пациентов с непереносимостью ацетилсалициловой кислоты.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Во время приема препарата Нифедипин возможно появление побочных реакций, которые могут в зависимости от индивидуальной переносимости отличаться по интенсивности (см. раздел *Побочное действие*). Данные реакции, как правило, возникают в начале лечения, при смене схемы терапии и при совместном применении с алкоголем. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые оболочкой, 10 мг. По 10 таблеток в блистер из поливинилхлоридной пленки и алюминиевой фольги. 5 блистеров с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

В сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Владелец регистрационного удостоверения: «Балканфарма-Дупница АД», Болгария. Произведено: «Балканфарма-Дупница АД», ул."Самоковское шоссе" 3, 2600 Дупница, Болгария.

Претензии потребителей направлять по адресу

ООО «Актавис»

119017, г. Москва, ул. Б. Ордынка, д. 40, стр.4

Тел.: (495) 644-44-14

Факс: (495) 644-44-24

Медицинский директор ООО «Актавис» Вильчинская М.Ю.