

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нифедипин, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нифедипин.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг нифедипина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (сахар молочный) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, на поперечном разрезе однородного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Нифедипин показан к применению у взрослых пациентов по показаниям:

- артериальная гипертензия;
- стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозы нифедипина должны подбираться индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания и терапевтического эффекта.

Артериальная гипертензия

Рекомендуемая начальная доза нифедипина при артериальной гипертензии составляет 10 мг 2 раза в сутки. В дальнейшем доза может быть увеличена до 20 мг 2 раза в сутки, при необходимости - до 80-120 мг в сутки. В большинстве случаев рекомендуется увеличивать дозу с интервалом в 7-14 дней, т.к. это позволяет полностью оценить эффективность и переносимость ранее назначенной дозы. Однако при необходимости возможно более

быстрое увеличение дозы при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Максимальная разовая доза препарата Нифедипин составляет 20 мг (2 таблетки).
Увеличение суточной дозы нифедипина свыше 120 мг не рекомендуется.

Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия

Рекомендуемая начальная доза нифедипина при стенокардии составляет 10 мг 3 раза в сутки. В дальнейшем возможно постепенное увеличение дозы на 10 мг через 4-5 дней. При необходимости возможно более быстрое увеличение дозы при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Обычная поддерживающая доза нифедипина при стабильной стенокардии составляет 10-20 мг 3 раза в сутки. Некоторым пациентам (в особенности пациентам с вазоспастической стенокардией) требуется увеличение дозы и/или кратности приема препарата. В таких случаях возможно применение нифедипина в дозе 20-30 мг 3-4 раза в сутки (предпочтительно - в форме таблеток с пролонгированным высвобождением).

Максимальная разовая доза препарата Нифедипин составляет 20 мг (2 таблетки).
Увеличение суточной дозы нифедипина свыше 120 мг не рекомендуется.

Пациентам, получающим комбинированную антиангинальную или гипотензивную терапию, обычно назначают меньшие дозы нифедипина. При необходимости применения нифедипина в суточной дозе свыше 40 мг для лечения артериальной гипертензии или стенокардии, рекомендуется назначение препаратов нифедипина других производителей в форме таблеток с пролонгированным высвобождением в дозировке 20 мг, 30 мг, 40 мг или 60 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек коррекция дозы нифедипина не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести доза нифедипина должна быть снижена.

У пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата противопоказано.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не

установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Таблетки следует принимать, не разжевывая, запивая водой. Таблетки нельзя дробить или делить. Не следует запивать таблетки грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- гиперчувствительность к нифедипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- умеренная и тяжелая печеночная недостаточность (классы В и С по классификации Чайлд-Пью);
- кардиогенный шок;
- коллапс;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (САД) ниже 90 мм рт.ст.);
- острый период инфаркта миокарда (в первые 4 недели);
- нестабильная стенокардия;
- гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) (включая аортальный стеноз);
- одновременное применение с рифампицином (из-за невозможности достижения эффективных концентраций нифедипина в плазме крови вследствие индукции ферментов);
- беременность (до 20 недель);
- период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Артериальная гипотензия, злокачественная артериальная гипертензия (отсутствует опыт клинического применения), ишемическая болезнь сердца (ИБС), особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий или цереброваскулярных заболеваний, хроническая сердечная недостаточность (ХСН); одновременное применение с бета-адреноблокаторами и другими гипотензивными препаратами; одновременное применение с сердечными гликозидами; аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия (ГОКМ), сахарный диабет; нарушение функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), гемодиализ у пациентов

со злокачественной гипертензией (риск развития артериальной гипотензии); одновременное применение с ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, антибиотики-макролиды, ингибиторы протеазы ВИЧ, кетоконазол, антидепрессанты, флуоксетин, вальпроевая кислота и т.д.); беременность сроком более 20 недель (препарат может применяться как средство «резервной терапии»); пожилой возраст.

Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания

Артериальная гипотензия

Нифедипин расширяет периферические артерии, снижает артериальное давление (АД) и может привести к выраженной артериальной гипотензии. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов, склонных к артериальной гипотензии, особенно у пациентов с ИБС или цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. В случае выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или временно прекратить прием нифедипина.

Риск развития артериальной гипотензии выше у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Одновременное применение нифедипина и бета-адреноблокаторов необходимо проводить в условиях тщательного врачебного контроля, поскольку это может обусловить чрезмерное снижение АД, а в некоторых случаях – усугубления симптомов ХСН.

Тяжелая артериальная гипотензия и/или высокая потребность в восполнении объема жидкости была отмечена у пациентов, получающих терапию нифедипином и бета-адреноблокаторами, во время операции аорто-коронарного шунтирования под общей анестезией высокими дозами фентанила. Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общим наркозом, то необходимо информировать врача-анестезиолога о характере проводимой терапии. Если планируется хирургическое вмешательство под общей анестезией с применением высоких доз фентанила, то рекомендуется прекратить прием препарата Нифедипин не менее чем за 36 часов до операции.

Артериальная гипертензия

Отсутствует опыт клинического применения препаратов нифедипина при злокачественной артериальной гипертензии. Лекарственный препарат Нифедипин не следует применять для снижения АД при гипертоническом кризе.

Хроническая ИБС

Лекарственный препарат Нифедипин не следует применять для купирования острых приступов стенокардии и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Нестабильная стенокардия и/или инфаркт миокарда

В редких случаях у пациентов с ИБС (особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии, а также – в единичных случаях – развитие инфаркта миокарда после начала применения блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК) (включая нифедипин) или после увеличения их дозировки. Механизм развития данного явления не изучен.

Препараты нифедипина в форме таблеток с немедленным высвобождением противопоказаны при остром инфаркте миокарда.

ХСН

БМКК (в т.ч. нифедипин) следует с особой осторожностью применять у пациентов с ХСН. При декомпенсированной ХСН применение препарата Нифедипин не рекомендуется.

Синдром «отмены» бета-адреноблокаторов

У пациентов со стенокардией прекращение приема бета-адреноблокаторов может приводить к развитию синдрома «отмены» (увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии), возможно, вследствие гиперчувствительности к катехоламинам. Назначение нифедипина не предотвращает развитие синдрома «отмены» бета-адреноблокаторов, но даже может привести к его усилению в связи с рефлекторным высвобождением катехоламинов в ответ на периферическую вазодилатацию. Нифедипин не обладает антиаритмическим действием и не предотвращает возникновение нарушений сердечного ритма при резкой отмене бета-адреноблокаторов. В случае необходимости прекращения терапии бета-адреноблокатором следует постепенно уменьшать его дозу в течение 8-10 дней до назначения нифедипина.

Прекращение терапии

Отмену препаратов нифедипина следует осуществлять постепенно (существует риск развития синдрома «отмены»).

Аортальный стеноз/митральный стеноз/ГОКМ

Как и все лекарственные средства (ЛС), обладающие вазодилатирующим действием, нифедипин следует с осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или ГОКМ. У пациентов с гемодинамически значимой обструкцией выносящего тракта ЛЖ (например, при тяжелом аортальном стенозе) применение

препарата противопоказано.

У пациентов с обструктивной кардиомиопатией существует риск увеличения частоты, тяжести проявления и продолжительности приступов стенокардии после приема нифедипина. В данном случае необходима отмена препарата.

Периферические отеки

При применении препаратов нифедипина отмечались незначительно или умеренно выраженные периферические отеки, связанные с дилатацией периферических артерий. Отеки обычно локализуются на нижних конечностях, иногда уменьшаются при применении диуретиков. У пациентов с сопутствующей ХСН следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением нифедипина, от симптомов прогрессирования дисфункции ЛЖ.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом при применении препаратов нифедипина может потребоваться контроль концентрации глюкозы в плазме крови.

Нарушение функции печени

В редких случаях при применении препаратов нифедипина отмечалось повышение активности некоторых ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ), которое обычно носит преходящий характер, но иногда может быть значительно выраженным. Причинно-следственная связь с приемом нифедипина в большинстве случаев является неопределенной, однако в некоторых случаях она весьма вероятна. Указанные изменения лабораторных показателей редко сопровождаются клинической симптоматикой. Однако описаны случаи возникновения холестаза с желтухой или без нее, а также редкие случаи развития аутоиммунного гепатита.

За пациентами с нарушением функции печени устанавливается тщательное наблюдение, и при необходимости снижают дозу препарата и/или применяют другие лекарственные формы нифедипина.

Нарушение функции почек

Применение препаратов нифедипина у пациентов с нарушением функции почек является безопасным; коррекция дозы нифедипина не требуется. В некоторых случаях у пациентов с хронической почечной недостаточностью отмечалось транзиторное повышение концентрации азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. Причинно-следственная связь с приемом нифедипина в большинстве случаев является неопределенной, однако в некоторых случаях она весьма вероятна.

У пациентов со злокачественной гипертензией, находящихся на гемодиализе, гиповолемия

(уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК)) после процедуры диализа может усилить антигипертензивный эффект нифедипина и привести к резкому снижению АД. У таких пациентов препарат Нифедипин необходимо применять с особой осторожностью, в случае необходимости следует уменьшить дозу препарата.

Лекарственные взаимодействия

Нифедипин метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. ЛС, подавляющие или индуцирующие CYP3A4, могут оказывать влияние на эффект «первого прохождения» через печень или клиренс нифедипина.

К ЛС, слабым или умеренным ингибиторам изофермента CYP3A4, повышающим концентрацию нифедипина в плазме крови, относятся:

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

При одновременном применении нифедипина и указанных препаратов необходимо контролировать АД и при необходимости скорректировать дозу нифедипина.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

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.

Диагностические исследования

Во время лечения возможны положительные результаты при проведении прямой реакции Кумбса (в сочетании с гемолитической анемией или без нее) и лабораторных тестов на антинуклеарные антитела.

Нифедипин, как и другие БМКК, угнетает агрегацию тромбоцитов в условиях *in vitro*. Небольшое количество клинических исследований подтверждают данные о статистически значимом снижении агрегации тромбоцитов и увеличении времени кровотечения. Предположительно, причиной таких изменений является блокада транспорта кальция через мембрану тромбоцитов. Клиническая значимость этого эффекта неизвестна. 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.

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки из-за риска чрезмерного снижения АД.

Применение у пожилых пациентов

Следует соблюдать осторожность при применении препаратов нифедипина у пожилых пациентов вследствие высокой вероятности возрастных нарушений функции почек.

Вспомогательные вещества

Препарат Нифедипин содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм нифедипина

Нифедипин метаболизируется с помощью изоферментов CYP3A4/5, которые находятся в слизистой оболочке кишечника и печени. ЛС, подавляющие или индуцирующие эту ферментную систему, могут оказывать влияние на эффект «первичного прохождения» через печень (после приема внутрь) или клиренс нифедипина.

Индукторы изофермента CYP3A4

Рифампицин

Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с рифампицином существенно снижается биодоступность нифедипина и, соответственно, уменьшается его эффективность. Поэтому одновременное применение нифедипина с рифампицином противопоказано.

Противоэпилептические препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал)

Фенитоин индуцирует изофермент CYP3A4. При одновременном применении нифедипина и фенитоина снижается биодоступность нифедипина и уменьшается его эффективность. При одновременном применении данной комбинации необходимо контролировать клинический ответ на терапию нифедипином и при необходимости увеличить его дозу. В случае повышения дозы нифедипина при одновременном применении обоих препаратов, после отмены фенитоина дозу нифедипина следует уменьшить.

Клинические исследования по изучению потенциального взаимодействия нифедипина и

карбамазепина или фенобарбитала не проводились.

Поскольку оба препарата уменьшают концентрацию нимодипина в плазме крови, структурно сходного БМКК, то нельзя исключить возможность уменьшения концентрации нифедипина в плазме крови и снижения его эффективности.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Антибиотики группы макролидов (например, эритромицин)

Клинические исследования по взаимодействию нифедипина и антибиотиков группы макролидов не проводились. Известно, что некоторые макролиды ингибируют изофермент CYP3A4. Вследствие этого нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении нифедипина и антибиотиков группы макролидов.

Азитромицин, относящийся к антибиотикам группы макролидов, не ингибирует изофермент CYP3A4.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир)

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и ингибиторов ВИЧ-протеазы не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. Кроме того, было показано, что препараты данного класса подавляют метаболизм нифедипина, опосредованный изоферментом CYP3A4, в условиях *in vitro*. При одновременном применении с нифедипином нельзя исключить существенное повышение концентрации нифедипина в плазме крови за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень и замедления выведения.

Противогрибковые препараты группы азолов (например, кетоконазол)

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и противогрибковых препаратов группы азолов не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. При одновременном применении с нифедипином возможно существенное увеличение системной биодоступности нифедипина за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень.

Циметидин и ранитидин

Установлено, что циметидин и ранитидин ингибируют изофермент CYP3A4 и вызывают повышение концентрации нифедипина в плазме крови (соответственно на 80 % и 70 %), усиливая тем самым его антигипертензивный эффект.

Дилтиазем

Дилтиазем снижает клиренс нифедипина. Данную комбинацию следует применять с осторожностью. Может потребоваться снижение дозы нифедипина.

Флуоксетин

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и флуоксетина не проводились. Известно, что флуоксетин в условиях *in vitro* подавляет метаболизм нифедипина, опосредованный действием изофермента CYP3A4. Следовательно, нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении нифедипина и флуоксетина.

Нефазодон

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и нефазодона не проводились. Известно, что нефазодон подавляет метаболизм других препаратов, опосредованный действием изофермента CYP3A4. Следовательно, нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении нифедипина и нефазодона.

Хинидин

Сообщалось о повышении концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении с хинидином. Поэтому при одновременном применении хинидина и нифедипина необходим тщательный контроль АД. При необходимости следует снизить дозу нифедипина.

Хинупристин/дальфопристин

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

Вальпроевая кислота

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и вальпроевой кислоты не проводились. Поскольку вальпроевая кислота повышает концентрацию нимодипина в плазме крови, структурно сходного БМКК, то нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови и усиления его эффективности.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок ингибирует изофермент CYP3A4 и подавляет метаболизм нифедипина. Одновременное применение нифедипина с грейпфрутовым соком приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме крови и удлинению его действия вследствие эффекта «первичного прохождения» через печень и уменьшения клиренса. При этом может усиливаться антигипертензивный эффект нифедипина. При регулярном употреблении грейпфрутового сока данный эффект может сохраняться в течение 3 дней после последнего употребления сока. Употребление грейпфрута/грейпфрутового сока во время лечения нифедипином противопоказано.

Субстраты изофермента CYP3A4

Субстраты изофермента CYP3A4 (например, цизаприд, такролимус, бензодиазепины, имипрамин, пропafenон, терфенадин, варфарин) при одновременном применении с нифедипином могут действовать как ингибиторы CYP3A4 и увеличивать концентрацию нифедипина в плазме крови.

Цизаприд

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

Влияние нифедипина на другие лекарственные препараты

Хинидин

Нифедипин вызывает понижение концентрации хинидина в плазме крови. После отмены нифедипина может произойти резкое повышение концентрации хинидина в плазме крови. Поэтому при применении нифедипина в качестве дополнительной терапии или отмене нифедипина следует контролировать концентрацию хинидина в плазме крови и при необходимости корректировать его дозу.

Дигоксин

Одновременное применение нифедипина и дигоксина может привести к снижению клиренса дигоксина и, следовательно, к повышению концентрации дигоксина в плазме крови. Следует тщательно контролировать появление симптомов передозировки гликозидов у пациента и в случае необходимости снизить дозу дигоксина, учитывая его концентрацию в плазме крови.

Теofilлин

Нифедипин повышает плазменные концентрации теофиллина, в связи с чем следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови. Клинический эффект обоих препаратов при совместном применении не изменяется.

Такролимус

Такролимус метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Недавно опубликованные данные указывают на возможность увеличения концентрации такролимуса в плазме крови в отдельных случаях при совместном применении с нифедипином. При одновременном применении такролимуса и нифедипина следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и при необходимости снизить его дозу.

Винкристин

Нифедипин замедляет выведение винкристина из организма и может вызывать усиление побочных действий винкристина. При необходимости одновременного применения дозу

винкристина снижают.

Препараты, связывающиеся с белками

Нифедипин может вытеснять из связи с белками препараты, характеризующиеся высокой степенью связывания (в т.ч. не прямые антикоагулянты – производные кумарина и индандиола, противосудорожные средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хинин, салицилаты, сульфипиразон), вследствие чего может повышаться их концентрация в плазме крови.

Цефалоспорины

При одновременном назначении цефалоспоринов (например, цефиксим) и нифедипина у пробандов на 70 % повышалась биологическая доступность цефалоспоринов.

Фармакодинамические взаимодействия

Препараты, снижающие АД

Антигипертензивный эффект нифедипина может усиливаться при одновременном применении с антигипертензивными препаратами, такими как диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), другие БМКК, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, метилдопа.

При одновременном применении нифедипина и бета-адреноблокаторов необходимо тщательно контролировать состояние пациента, так как в отдельных случаях возможно усугубление течения ХСН.

Выраженность снижения АД усиливается при одновременном применении ингаляционных анестетиков и трициклических антидепрессантов.

Нитраты

При одновременном применении с нитратами усиливается тахикардия.

Антиаритмические средства

БМКК могут усиливать отрицательное инотропное действие таких антиаритмических средств, как амиодарон и хинидин. Следует с осторожностью назначать нифедипин одновременно с дизопирамидом и флекаинидом вследствие возможного усиления инотропного эффекта.

Сульфат магния

Необходимо тщательно контролировать АД у беременных женщин при одновременном применении нифедипина с внутривенным введением магния сульфата вследствие возможности чрезмерного снижения АД, что представляет опасность, как для матери, так и для плода.

Фентанил

Одновременное применение нифедипина и фентанила может привести к выраженной артериальной гипотензии. Если возможно, рекомендуется отменить нифедипин как минимум за 36 часов до проведения анестезии с применением фентанила.

Препараты кальция

Снижение эффективности нифедипина.

НПВП

НПВП снижают антигипертензивный эффект нифедипина вследствие подавления синтеза простагландинов, задержки натрия и жидкости в организме.

Симпатомиметики

Симпатомиметики снижают антигипертензивный эффект нифедипина.

Эстрогены

Эстрогены снижают антигипертензивный эффект нифедипина вследствие задержки жидкости в организме.

Препараты лития

При совместном применении БМКК с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности последних (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение нифедипина при беременности сроком до 20 недель противопоказано. Применение нифедипина при сроке беременности более 20 недель возможно в качестве средства «резервной терапии» тяжелой артериальной гипертензии, в случаях, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Адекватных контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось. Имеющаяся информация является недостаточной для того, чтобы исключить вероятность возникновения побочных эффектов, представляющих опасность для плода и новорожденного.

В исследованиях на животных было показано, что нифедипин обладает эмбриотоксичностью, фетотоксичностью и тератогенностью.

На основании клинических данных не было выявлено специфического пренатального риска. Тем не менее, было отмечено повышение частоты случаев перинатальной асфиксии, кесарева сечения, а также преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода. Связь этих сообщений с имеющейся артериальной гипертензией, ее лечением или специфическим эффектом препарата неясна.

При применении БМКК, в том числе нифедипина, в качестве токолитического средства во время беременности, особенно многоплодной (двойня и более), при внутривенном введении препарата и/или при одновременном применении бета₂-адреномиметиков наблюдались случаи острого отека легких.

Нифедипин не следует применять во время беременности, за исключением ситуации, когда клиническое состояние женщины требует лечения нифедипином. Нифедипин может рассматриваться в качестве средства «резервной терапии» для женщин с тяжелой гипертензией, не отвечающих на стандартную терапию.

Лактация

Нифедипин выделяется в грудное молоко. Концентрация нифедипина в грудном молоке сопоставима с его концентрацией в сыворотке крови матери. Влияние нифедипина на грудного ребенка при приеме внутрь с грудным молоком неизвестно. Поэтому в случае необходимости применения нифедипина в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

В единичных случаях при экстракорпоральном оплодотворении применение БМКК, включая нифедипин, было связано с обратимыми биохимическими изменениями в головке сперматозоидов, что могло приводить к нарушению функции спермы. При безуспешных попытках экстракорпорального оплодотворения и при исключении других причин бесплодия, следует рассматривать вероятность влияния на сперму применения БМКК, включая нифедипин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

У некоторых пациентов, особенно в начале лечения, нифедипин может вызывать головокружение, что снижает способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами. В дальнейшем степень ограничений зависит от индивидуальной переносимости нифедипина.

В период лечения, особенно в начале лечения или при изменении дозы, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортом, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

Частота побочных реакций приведена в виде следующей градации: *очень часто* ($\geq 1/10$); *часто* ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); *нечасто* ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); *редко* ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); *очень редко* ($< 1/10000$); *частота неизвестна* (не может быть оценена на основе имеющихся данных).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Редко: тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура;

Очень редко: анемия;

Частота неизвестна: лейкопения, агранулоцитоз.

Нарушения 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;

Очень редко: аутоиммунный гепатит;

Частота неизвестна: анафилактические/анафлактоидные реакции.

Нарушения метаболизма и питания

Очень редко: гипергликемия, увеличение массы тела.

Психические нарушения

Нечасто: тревога, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

Часто: головная боль, слабость;

Нечасто: мигрень, головокружение;

Редко: парестезия, дизестезия;

Частота неизвестна — гипестезия, повышенная утомляемость, сонливость. При длительном приеме препарата в высоких дозах — парестезия конечностей, ощущение тревоги, экстрапирамидные (паркинсонические) нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тремор кистей и пальцев рук, затрудненное глотание), депрессия.

Нарушения 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.

Нарушения со стороны сердца

Нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения;

Редко: у некоторых пациентов, особенно в начале лечения или при увеличении дозы,

возможно появление приступов стенокардии, и в единичных случаях — развитие инфаркта миокарда, что требует отмены препарата;

Частота неизвестна: аритмия, загрудинная боль.

Нарушения со стороны сосудов

Часто: периферические отеки, проявления чрезмерной вазодилатации (бессимптомное снижение АД, развитие или усугубление течения сердечной недостаточности (чаще усугубление уже имевшейся), «приливы» крови к коже лица, гиперемия кожи лица, ощущение жара);

Нечасто: выраженное снижение АД, обморок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Нечасто: носовое кровотечение, заложенность носа;

Редко: затруднение дыхания, кашель;

Очень редко: бронхоспазм;

Частота неизвестна: одышка, отек легких**.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: запор;

Нечасто: гастроинтестинальная и абдоминальная боль, диспепсия (тошнота, диарея или запор), сухость слизистой оболочки полости рта, метеоризм;

Редко: гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность);

Частота неизвестна: рвота, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера, повышенный аппетит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Нечасто: повышение активности «печеночных» трансаминаз;

Редко: при длительном приеме нарушение функции печени (внутрипеченочный холестаз).

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: эритема;

Редко: эксфолиативный дерматит, фотодерматит;

Частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), пурпура.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Нечасто: мышечные судороги, отечность суставов;

Редко: артралгия, миалгия;

Частота неизвестна: артрит.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Нечасто: полиурия, дизурия;

Частота неизвестна: ухудшение функции почек (у пациентов с почечной

недостаточностью).

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

Нечасто: эректильная дисфункция;

Очень редко: гинекомастия (у пожилых пациентов, полностью исчезающая после отмены препарата), галакторея.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: астения, слабость;

Нечасто: неспецифические боли, озноб.

*может привести к состоянию, угрожающему жизни;

**случаи были зарегистрированы при применении в качестве токолитического средства во время беременности (см. раздел 4.6).

Описание отдельных нежелательных реакций

У пациентов, находящихся на диализе, со злокачественной артериальной гипертензией или со сниженным ОЦК в результате проявления вазодилатации может развиваться выраженное снижение АД.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

Нифедипин вызывает периферическую вазодилатацию с выраженной и, возможно, пролонгированной системной артериальной гипотензией: головная боль, гиперемия кожи лица, длительное выраженное снижение АД, угнетение деятельности синусового узла,

брадикардия и/или тахикардия, брадиаритмия. При тяжелом отравлении – потеря сознания, кома.

Лечение

Лечение передозировки заключается в стандартных процедурах выведения препарата из организма. Показано назначение внутрь активированного угля, промывание желудка (при необходимости – промывание тонкого кишечника), восстановление стабильных показателей гемодинамики.

Антидотом нифедипина являются препараты кальция. Показано внутривенное введение 10-20 мл 10 % раствора кальция хлорида или кальция глюконата, с последующим переключением на длительную инфузию. Если при введении препаратов кальция не удалось достичь достаточного подъема АД, возможно применение альфа-адреномиметиков (допамин, норэпинефрин).

При брадиаритмии – внутривенное введение атропина, бета-адреномиметиков. При угрожающих жизни брадиаритмиях рекомендована установка временного электрокардиостимулятора. При развитии сердечной недостаточности – внутривенное введение строфантина.

Инфузионную терапию рекомендуется проводить с осторожностью в связи с риском объемной перегрузки сердца.

Необходим тщательный контроль деятельности сердца, легких и выделительной системы. Рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы (может снижаться высвобождение инсулина) и содержание электролитов (калия, кальция) в крови.

Гемодиализ неэффективен вследствие высокой степени связывания с белками плазмы крови и относительно малого объема распределения. Возможно проведение плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды; производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Нифедипин – селективный БМКК, производное 1,4 – дигидропиридина. Расширяет коронарные и периферические артерии, уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения постнагрузки на сердце и доставки кислорода. Усиливает коронарный кровоток, улучшает кровоснабжение ишемизированных зон без развития феномена

«обкрадывания», активирует функционирование коллатералей. Расширяя периферические артерии, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), тонус миокарда, постнагрузку, потребность миокарда в кислороде и увеличивает длительность диастолического расслабления ЛЖ. Практически не влияет на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. Не оказывает антиаритмического и проаритмического действия. Не влияет на тонус вен. Нифедипин усиливает почечный кровоток, вызывая умеренный натрийурез.

Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие нифедипина перекрывается рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы и увеличением числа сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на периферическую вазодилатацию. Преимущественно в начале терапии сердечный ритм и сердечный выброс могут снижаться в результате активации рефлекса барорецепторов. При длительной терапии нифедипином сердечный ритм и сердечный выброс возвращаются к тем значениям, которые они имели до начала терапии. Нифедипин обладает антигипертензивным и антиангинальным действием.

При артериальной гипертензии нифедипин снижает АД за счет периферической вазодилатации и снижения ОПСС. Нифедипин при приеме один раз в сутки обеспечивает 24-часовой контроль повышенного АД. У пациентов с нормальным АД нифедипин не оказывает на него влияния либо влияет на него в незначительной степени. При стенокардии нифедипин уменьшает периферическое и коронарное сопротивление, что приводит к увеличению коронарного кровотока, сердечного выброса и ударного объема, а также к снижению постнагрузки. Кроме того, нифедипин расширяет как интактные, так и атеросклеротически измененные коронарные артерии, предотвращает спазм коронарных артерий и улучшает перфузию ишемизированного миокарда. Нифедипин уменьшает частоту приступов стенокардии и ишемических изменений электрокардиограммы (ЭКГ), независимо от того, вызваны ли они спазмом или атеросклерозом коронарных артерий.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Нифедипин быстро и почти полностью всасывается после применения внутрь (более 90 %). Биодоступность составляет около 50-70 %. Обладает эффектом «первого прохождения» через печень. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию нифедипина.

Распределение

Нифедипин хорошо распределяется в тканях, 95 % связывается с белками плазмы крови, в основном – с альбумином. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, выделяется с грудным молоком.

У пациентов с нарушением функции печени или почек возможно значительное снижение связывания нифедипина с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Нифедипин почти полностью метаболизируется в печени, метаболизм осуществляется преимущественно изоферментом CYP3A4, а также изоферментами CYP1A2 и CYP2A6.

Элиминация

60-80 % принятой дозы препарата выводится почками в виде неактивных метаболитов, остальная часть (около 20 %) – с желчью через кишечник. Менее 0,1 % от принятой внутрь дозы нифедипина выводится с мочой в неизменном виде. Период полувыведения ($T_{1/2}$) нифедипина составляет около 2-5 часов.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

Элиминация нифедипина может быть замедлена у пациентов с нарушением функции почек. Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на фармакокинетику нифедипина. Кумулятивный эффект отсутствует.

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования показали, что у пациентов с циррозом печени отмечается значительное увеличение $T_{1/2}$ и уменьшение общего клиренса нифедипина. По данным клинического исследования у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести клиренс нифедипина после приема внутрь был снижен соответственно на 48 % и 72 % по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Отмечено увеличение площади под кривой «концентрация – время» (AUC) и максимальной концентрации препарата в сыворотке крови (C_{max}) соответственно на 93 % и 64 % у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) и соответственно на 253 % и 171 % у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика нифедипина не изучалась.

Дети

Фармакокинетические исследования не проводились.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Лактозы моногидрат (сахар молочный)

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ-101)

Крахмал картофельный

Повидон-K25

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Состав оболочки:

Гипромеллоза

Титана диоксид

Макрогол-4000

Краситель хинолиновый желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10, 25, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

1, 2, 3, 4, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению (листок-вкладыш) помещают в картонную упаковку (пачку).

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, зд. 11.

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон»

Россия

ООО «Озон»

445351, Самарская обл., г.о. Жигулевск, г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: ozon@ozon-pharm.ru

В случае производства препарата на производственной площадке ООО «Озон Фарм»

Россия

ООО «Озон Фарм»

445043, Самарская обл., г.о. Тольятти, тер. ОЭЗ ППТ, магистраль 3-я, зд. 11, стр. 1.

Тел.: +79874599993, +79874599994

E-mail: ozonpharm@ozon-pharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Нифедипин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://ees.eaeunion.org/>.