

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ФАРМАДИПІН®
(FARMADIPINE®)

Склад:

діюча речовина: nifedipine;

1 мл розчину містить ніфедипіну уперерахуванні на 100 % суху речовину 20 мг (30 крапель);

допоміжні речовини: поліетиленгліколь 400, етанол 96 %.

Лікарська форма. Краплі оральні.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора жовтого або зеленувато-жовтого кольору в'язка рідина зі слабким спиртовим запахом.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважаючим впливом на судини. Код АТХ C08C A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Фармадипін® проявляє антиангінальну та антигіпертензивну дію. Блокує надходження іонів кальцію у кардіоміоцити та гладеньком'язові клітини коронарних і периферичних артерій через повільні потенціалзалежні кальцієві канали мембран клітин. Розслаблює гладенькі м'язи судин, ліквідує спазми і розширює коронарні та периферичні артерії, зменшуючи периферичний судинний опір, артеріальний тиск, після навантаження і потребу міокарда в кисні; незначно знижує скоротливість міокарда, дещо зменшує агрегацію тромбоцитів.

Фармакокінетика.

При прийомі внутрішньо добре всмоктується з травного тракту, біодоступність – 40-60%. Особливо швидко (через 5-10 хв) ефект розвивається при сублінгвальному прийомі. Звичайно максимум дії реєструється через 30-40 хвилин. Прийом їжі істотно не впливає на швидкість всмоктування препарату. Гемодинамічний ефект зберігається протягом 4-6 годин. З білками плазми крові зв'язується до 90 % ніфедипіну. Метаболізується у печінці і виводиться з організму переважно у вигляді неактивних метаболітів. Загальний кліренс ніфедипіну – від 0,4 до 0,6 л/кг/год. Період напіввиведення становить 2-4 години. У людей літнього віку та пацієнтів із цирозом печінки метаболізм ніфедипіну уповільнюється, тому в них період напіввиведення препарату може подовжитися майже в 2 рази, що потребує зменшення дози та збільшення інтервалів між прийомами препарату. В організмі ніфедипін не кумулює. Незначних кількостях потрапляє крізь гематоенцефалічний та плацентарний бар'єри, проникає у грудне молоко.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія (з метою лікування гіпертензивних кризів).

Протипоказання.

Застосування препарату протипоказано у випадках відомої індивідуальної гіперчутливості до ніфедипіну та допоміжних речовин, жінкам під час вагітності (до 20 тижня) та у період лактації, при кардіогенному шоці, у комбінації з рифампіцином (через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі внаслідок індукції ферментів), при аортальному стенозі високого ступеня, нестабільній стенокардії, гострому інфаркті міокарда (протягом перших 4 тижнів), ілеостомі або колостомі.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, які впливають на ефективність ніфедипіну.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, що розташована в слизовій оболонці кишечника та печінці. Через це, препарати, які інгібують або індують цю систему ферментів, можуть змінювати «перше проходження» (після перорального застосування) або кліренс ніфедипіну.

При застосуванні ніфедипіну разом з нижченаведеними препаратами слід брати до уваги ступінь і тривалість взаємодії.

Рифампіцин

Рифампіцин значно індукує систему цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні з рифампіцином біодоступність ніфедипіну значно знижується і, таким чином, його ефективність послаблюється. Зважаючи на це, застосування комбінації ніфедипіну з рифампіцином протипоказане.

При одночасному застосуванні нижченаведених слабих або помірних інгібіторів системи цитохрому P450 3A4 необхідно контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, слід розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин)

Досліджень взаємодії ніфедипіну та макролідних антибіотиків не проводилося. Певні макролідні антибіотики інгібують опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм інших препаратів. Зважаючи на це, не можна виключити ймовірність збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі при одночасному застосуванні обох препаратів.

Азитроміцин, який структурно схожий на представників класу макролідних антибіотиків, не інгібує P450 3A4.

Інгібітори анти-BIL протеази (наприклад, ритонавір)

Клінічне дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та певних інгібіторів анти-BIL протеази, ще не проводилось. Відомо, що препарати цього класу інгібують систему цитохрому P450 3A4. Крім того, препарати цього класу інгібують *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм ніфедипіну. При застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити значного збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні та зниження швидкості виведення з організму.

Азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол)

Клінічного дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та певних азольних антимікотиків, ще не проводилось. Відомо, що препарати цього класу інгібують систему цитохрому P450 3A4. При пероральному застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити значного збільшення системної біодоступності ніфедипіну внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні.

Флуоксетин

Клінічне дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та флуоксетину, ще не проводилось. Відомо, що флуоксетин інгібует *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм ніфедипіну. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Нефазодон

Клінічне дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та нефазодону, ще не проводилось. Відомо, що нефазодон інгібует *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм інших препаратів. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Хінупристин/дальфопристин

Одночасне застосування хінупристину/дальфопристину і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Вальпроєва кислота

Клінічного дослідження, що вивчає ймовірність взаємодії ніфедипіну та вальпроєвої кислоти, ще не проводилось. Відомо, що вальпроєва кислота збільшує концентрації в плазмі структурно подібного блокатора кальцієвих каналів німодипіну внаслідок інгібування ферментів. Зважаючи на це, не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі та збільшення ефективності.

Циметидин

Внаслідок інгібування цитохрому P450 3A4, циметидин підвищує концентрації ніфедипіну в плазмі та може посилювати антигіпертензивний ефект.

Цизаприд

Одночасне застосування цизаприду і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Протиепілептичні засоби, які індукують систему цитохрому P450 3A4, такі як фенітоїн, карбамазепін і фенobarбітал

Фенітоїн індукує систему цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні з фенітоїном біодоступність ніфедипіну знижується, а ефективність послаблюється. При одночасному застосуванні обох препаратів необхідно контролювати клінічну відповідь на терапію ніфедипіном і, у разі необхідності, розглянути питання про підвищення дози ніфедипіну. У разі підвищення дози ніфедипіну під час одночасного застосування обох препаратів, при відміні фенітоїну слід розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Клінічних досліджень для вивчення ймовірності потенційної взаємодії ніфедипіну та карбамазепіну або фенobarбіталу не проводилось. Відомо, що обидва препарати знижують концентрації в плазмі структурно подібного блокатора кальцієвих каналів німодипіну внаслідок індукції ферментів. Зважаючи на це, не можна виключити зниження концентрації ніфедипіну в плазмі та зменшення ефективності.

Антигіпертензивні препарати

Ніфедипін може збільшувати антигіпертензивний ефект антигіпертензивних препаратів, що застосовуються одночасно, таких як: діуретики, β-блокатори, інгібітори АПФ, антагоністи АТ1- рецепторів, інші кальцієві антагоністи, α-адренергічні блокатори, інгібітори ФДЖ5, α-метилдопа, магнію сульфат.

При одночасному застосуванні ніфедипіну з β-блокаторами потрібен ретельний моніторинг пацієнта, оскільки відомі поодинокі випадки загострення серцевої недостатності.

Дигоксин

При одночасному застосуванні ніфедипіну та дигоксину може знижуватися кліренс дигоксину та збільшуватися концентрація дигоксину в плазмі. Зважаючи на це, пацієнта необхідно контролювати на наявність симптомів передозування дигоксину і, у разі необхідності, слід знизити дозу глікозиду, беручи до уваги концентрацію дигоксину в плазмі.

Хінідин

При одночасному застосуванні ніфедипіну та хінідину в окремих випадках спостерігалось зниження рівня хінідину, а при відміні ніфедипіну – різке збільшення концентрації хінідину в плазмі. Зважаючи на це, при одночасному застосуванні або відміні ніфедипіну рекомендується проводити моніторинг концентрації хінідину в плазмі, а у разі необхідності відкоригувати дозу хінідину. Деякі автори повідомляли про збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі при одночасному застосуванні обох препаратів, проте інші автори не відзначали зміни фармакокінетики ніфедипіну.

Зважаючи на це, слід ретельно контролювати артеріальний тиск при включенні хінідину в схему терапії ніфедипіном. У разі необхідності слід знизити дозу ніфедипіну.

Такролімус

Відомо, що такролімус метаболізується через систему цитохрому P450 3A4. Опубліковані дані вказують на те, що в окремих випадках дозу такролімусу при одночасному застосуванні з ніфедипіном можна знизити. При одночасному застосуванні обох препаратів слід проводити моніторинг концентрації такролімусу в плазмі, і у разі необхідності слід розглянути питання про зниження дози такролімусу.

Інші види взаємодій

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Вживання грейпфрутового соку при застосуванні ніфедипіну призводить до підвищення концентрації препарату в плазмі і збільшення тривалості дії ніфедипіну внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні або зниженні кліренсу. Внаслідок цього може посилюватися антигіпертензивна дія препарату. Після регулярного вживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати упродовж принаймні 3 днів після останнього вживання соку.

Зважаючи на це, при терапії ніфедипіном слід уникати вживання грейпфрутів/грейпфрутового соку.

Застосування ніфедипіну може призвести до отримання хибнопідвищених результатів при спектрофотометричному визначенні концентрації ванілілмигдалевої кислоти у сечі (проте при застосуванні методу високоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

Особливості застосування.

При вираженій артеріальній гіпотензії (систолічний тиск нижче 90 мм рт. ст.), вираженій серцевій недостатності Фармадипін® слід застосовувати з обережністю.

Необхідно бути обережним при застосуванні препарату Фармадипін® пацієнтам з наявним сильним звуженням шлунково-кишкового тракту через можливість виникнення обструкційних симптомів. Дуже рідко можуть виникати безоари, які можуть потребувати хірургічного втручання.

У поодиноких випадках були описані обструкційні симптоми за відсутності в анамнезі порушень з боку шлунково-кишкового тракту.

Фармадипін® не можна застосовувати пацієнтам зі здухвинно-кишковим резервуаром (ілеостомою після проктоколектомії).

Застосування препарату Фармадипін® може призвести до отримання хибнопозитивних результатів при рентгенівському дослідженні із використанням барієвого контрастного засобу (наприклад, дефекти наповнення інтерпретуються як поліп).

Пацієнти з порушеннями функцій печінки потребують ретельного моніторингу, а у тяжких випадках – зниження дози.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, через це, препарати, які інгібують або індукують цю систему ферментів, можуть змінювати «перше проходження» або кліренс ніфедипіну.

До препаратів, які є слабкими або помірними інгібіторами системи цитохрому P450 3A4 і можуть призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі, належать: макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин), інгібітори анти-VІІІ протеази (наприклад, ритонавір), азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол), антидепресанти нефазодон та флуоксетин, хінупристин/дальфопристин, вальпроєва кислота, циметидин.

При супутньому застосуванні препарату Фармадипін® з цими препаратами необхідно контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Окремі експерименти *in vitro* виявили взаємозв'язок між застосуванням антагоністів кальцію, зокрема, ніфедипіну, та оборотними біохімічними змінами сперматозоїдів, що погіршують спроможність останніх до запліднення. У разі, якщо спроби запліднення *in vitro* виявляються неуспішними, за відсутності інших пояснень, антагоністи кальцію, наприклад ніфедипін, можуть розглядатися як можлива причина цього явища.

Препарат не слід застосовувати, якщо можливий зв'язок між попереднім застосуванням ніфедипіну та ішемічним боєм. У пацієнтів зі стенокардією напади можуть виникати частіше, а їх тривалість та інтенсивність можуть збільшуватись, особливо на початку лікування.

Лікарські засоби з діючою речовиною ніфедипін не застосовують пацієнтам з гострим нападом стабільної стенокардії.

Слід з особливою обережністю призначати препарат пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, за умов зловиясної артеріальної гіпертензії або гіповолемії, оскільки розширення кровоносних судин може спричинити у них значне зниження артеріального тиску. Застосування ніфедипіну хворим на цукровий діабет може потребувати корекції лікування.

Цей лікарський засіб містить невелику кількість етанолу (алкоголю), менше 100 мг/дозу

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування ніфедипіну протипоказане до 20 тижня вагітності.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування ніфедипіну на підставі добре контрольованих досліджень з участю вагітних жінок відсутні.

Дослідження на тваринах показали низку ембріотоксичних, плацентотоксичних та фетотоксичних ефектів при введенні під час та після періоду органогенезу.

На підставі наявних клінічних доказів специфічний пренатальний ризик не був встановлений. Хоча повідомлялося про підвищення частоти випадків перинатальної асфіксії, пологів шляхом кесаревого розтину, а також передчасних пологів та внутрішньоутробної затримки росту. Остаточного не з'ясовано, чи є ці повідомлення наслідком наявності гіпертензії, її терапії або специфічного ефекту препарату. Наявної інформації недостатньо, щоб виключити серйозні побічні ефекти на плід або новонароджених дітей. Зважаючи на це, будь-яке застосування препарату під час вагітності після 20 тижня потребує дуже ретельної оцінки співвідношення ризику та користі від лікування, і питання про терапію препаратом повинно розглядатися тільки у випадку, коли всі інші тактики лікування або не показані, або виявилися неефективними.

При застосуванні ніфедипіну одночасно з внутрішньовенним введенням магнію сульфату потрібен ретельний моніторинг артеріального тиску через можливість значного зниження артеріального тиску, що може зашкодити матері та плоду.

Ніфедипін проникає у грудне молоко, тому під час застосування препарату слід припинити годування груддю.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Реакції на препарат, які відрізняються за інтенсивністю залежно від конкретного пацієнта, можуть порушувати здатність до керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами. Особливо це стосується початку лікування.

Спосіб застосування та дози.

Фармадипін® застосовувати для лікування гіпертонічних кризів як препарат швидкої допомоги. Не рекомендується застосовувати препарат у цій лікарській формі для курсового прийому.

При необхідності проведення курсової антигіпертензивної терапії препарат і лікарську форму підбирає лікар.

При раптовому і значному підвищенні артеріального тиску початкова разова доза для дорослих становить 3-5 крапель (2-3,35 мг), для осіб літнього віку – не більше 3 крапель (2 мг) під язик або накапати на шматочок сухаря чи на цукор, якомога довше тримаючи в роті. При недостатній ефективності дозу поступово можна підвищувати до клінічно значущого ефекту. Надалі у випадках підвищення артеріального тиску необхідно орієнтуватися саме на цю дозу. При необхідності (підвищення АТ до 190/100 мм рт. ст. – 220/110 мм рт. ст.) разову дозу можна поступово підвищити в окремих випадках до 10-15 крапель (6,7-10 мг) з урахуванням індивідуальних змін показників АТ у хворого.

Необхідно враховувати індивідуальну чутливість окремих хворих до Фармадипіну®. У таких випадках дозу треба підбирати індивідуально, починаючи з 3 крапель, і поступово збільшувати на 2-3 краплі (1,34-2 мг) до досягнення клінічного ефекту.

Перевищення початкової дози препарату може призвести до різкого зниження артеріального тиску!

Діти.

Препарат не застосовувати для лікування дітей (до 18 років).

Передозування.

Симптоми гострої інтоксикації ніфедипіном: порушення свідомості аж до коми, зниження артеріального тиску, тахікардія/брадикардія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок, що супроводжується набряком легенів.

Лікування. Заходи для надання невідкладної допомоги у першу чергу повинні бути спрямовані на виведення препарату з організму та відновлення стабільної гемодинаміки.

Після перорального застосування рекомендується повністю випорожнити шлунок, у разі необхідності – у комбінації з промиванням тонкого кишечника.

Виведення препарату з організму повинно бути якомога повнішим, включаючи тонкий кишечник, особливо у випадках інтоксикації препаратами ніфедипіну з уповільненим вивільненням для запобігання абсорбції діючої речовини.

Оскільки для ніфедипіну характерний високий ступінь зв'язування з білками плазми крові та відносно невеликий об'єм розподілу, гемодіаліз неефективний, проте рекомендується проведення плазмаферезу.

Брадикардію можна усунути бета-симпатоміметиками. При уповільненні серцевого ритму, що становить загрозу для життя, рекомендується застосування штучного водія ритму.

Гіпотензію, що виникла внаслідок кардіогенного шоку і вазодилатації, можна усувати препаратами кальцію (10-20 мл 10 % розчину кальцію хлориду або глюконату вводять внутрішньовенно повільно, потім повторюють у разі потреби). Внаслідок цього сироваткові рівні кальцію можуть досягти верхньої межі норми або бути незначно підвищеними. Якщо введення кальцію недостатньо ефективне, доцільним є застосування таких симпатоміметиків, як допамін або норадреналін. Дози цих препаратів підбирають з урахуванням досягнутого лікувального ефекту.

До додаткового введення рідини слід підходити дуже обережно, оскільки при цьому підвищується небезпека перенавантаження серця.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: лейкопенія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: алергічні реакції, алергічний набряк/ангіонабряк (включаючи набряк гортані*), свербіж, кропив'янка, висип, анафілактична/анафілактоїдна реакція.

Психічні розлади: реакції стривоженості, розлади сну.

З боку нервової системи: головний біль, вертиго, мігрень, запаморочення, тремор, гіпестезія, парестезія, дизестезія, сонливість.

З боку обміну речовин та метаболізму: гіперглікемія

З боку органів зору: порушення зору, біль в очах

З боку системи серця: тахікардія, посилене серцебиття, біль у грудях (стенокардія).

Васкулярні розлади: набряк, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, втрата свідомості.

З боку дихальної системи: носова кровотеча, закладення носа, диспное.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор, біль у шлунково-кишковому тракті і абдомінальний біль, нудота, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, імпакція ясен, безоар, дисфагія, кишкова непрохідність, виразка кишечника, блювання, недостатність гастроезофагеального сфінктера.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: транзиторне підвищення активності ферментів печінки, жовтяниця.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: еритема, токсичний епідермальний некроліз, фоточутливість, пурпура.

З боку скелетно-м'язової системи, сполучної тканини та кісток м'язові судоми, набряки суглобів, артралгія, міалгія.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: поліурія, дизурія.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз: еректильна дисфункція.

Загальні розлади: відчуття нездужання, неспецифічний біль, лихоманка.

*може призводити до наслідків, які становлять загрозу для життя.

У пацієнтів зі злоякісною гіпертензією та гіповолемією, які перебувають на гемодіалізі, може спостерігатися значне зниження артеріального тиску внаслідок вазодилатації.

Термін придатності. 3 роки.

Не використовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25°C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 5 мл або 25 мл у флаконі. По 1 флакону у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПАТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 74.