

## ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**КОРИНФАР®**

**(CORINFAR®)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* ніфедипін;

1 таблетка містить ніфедипіну 10 мг;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, гіпромелоза, макрогол 6000, макрогол 35000, хіноліновий жовтий (Е 104), титану діоксид (Е 171), тальк.

**Лікарська форма.** Таблетки пролонгованої дії.

*Основні фізико-хімічні властивості:* жовті, двоопуклі, круглі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, зі скошеними, непошкодженими краями і однаковим зовнішнім виглядом.

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ніфедипін є антагоністом кальцію, що пригнічує потік іонів кальцію у клітини міокарда, гладких м'язів коронарних артерій та периферичних капілярів. Ніфедипін розширює коронарні артерії та зменшує м'язовий тонус коронарних артерій, тим самим збільшуючи приплив кисню. Водночас він зменшує загальний периферичний опір судин (постнавантаження), тим самим розвантажуючи серце. Послаблюючи роботу серця, він зменшує потребу в кисні. Нормалізація артеріального тиску відбувається через розширення системних артерій та артеріол, а також завдяки зменшенню загального периферичного опору судин.

Особливо на початковому етапі лікування частота серцебиття та обсяг серця можуть зрости через активацію рефлексу барорецепторів. При довгостроковому лікуванні ніфедипіном частота серцебиття та обсяг серця повертаються до передтерапевтичних значень.

*Фармакокінетика.*

## Абсорбція

Після перорального прийому ніфедипін швидко та майже повністю всмоктується. Всмоктування ніфедипіну становить 50–60 %.

Вивільнення ніфедипіну з таблеток пролонгованої дії відбувається повільніше і досягає максимальної концентрації у плазмі крові через 2–4 години після прийому; його дія триває 10–12 годин.

## Розподіл

Ніфедипін зв'язується з білками плазми крові, головним чином з альбуміном, на 94–99 %. Об'єм розподілу ніфедипіну становить 1,32 л/кг. Дослідження на тваринах продемонстрували, що вивільнений ніфедипін розподіляється по всіх органах і тканинах. Концентрація у серцевому м'язі була вищою, ніж у скелетних м'язах. Ні ніфедипін, ні його метаболіти не накопичуються у тканинах.

Біодоступність ніфедипіну у пацієнтів з помірним ступенем порушення функції нирок вища через нижчий рівень зв'язування з протеїнами плазми крові. Ніфедипін потрапляє до грудного молока.

## Метаболізм

Ніфедипін майже повністю метаболізується у печінці за допомогою цитохромного Р450 ізоензиму СYP3A4. Метаболіти є фармакологічно неактивними. У пацієнтів із порушеною функцією печінки метаболізм дещо уповільнений.

## Виведення

80 % метаболітів виводиться із сечею, решта — з калом. Лише незначна кількість ніфедипіну у незміненому вигляді виводиться із сечею. Період напіввиведення після перорального прийому таблетки пролонгованої дії становить 8–10 годин; він може бути дещо подовженим у пацієнтів із нирковою недостатністю. У пацієнтів зі зниженням функції печінки значно збільшується період напіввиведення і значно зменшується кліренс.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Есенціальна гіпертензія.

Стенокардія (головним чином вазоспастична та хронічна стабільна стенокардія).

### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до ніфедипіну або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу;
- кардіогенний шок;
- нестабільна стенокардія;

- гострий інфаркт міокарда (протягом перших 4 тижнів);
- гострий напад стенокардії;
- вторинна профілактика інфаркту міокарда;
- злаякісна гіпертензія (безпека застосування препарату не досліджена);
- аортальний стеноз високого ступеня;
- ілеостома або колостома;
- супутній прийом рифампіцину (через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі крові внаслідок індукції ферментів);
- період вагітності.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

#### Препарати, що впливають на ефективність ніфедипіну

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, що розташована в слизовій оболонці кишечника та печінці. Через це препарати, що інгібують або індують цю систему ферментів (наприклад еритроміцин, кларитроміцин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, кетоконазол, ітраконазол, флуконазол, засоби, що містять прогестини, флуоксетин, індинавір, нелфінавір, ритонавір, ампренавір і саквінавір), можуть змінювати «перше проходження» (після перорального застосування) або кліренс ніфедипіну. Хоча не проводили досліджень взаємодії цих лікарських засобів *in vivo*, потенційно при одночасному застосуванні може відбуватися збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові. Тому слід контролювати рівень артеріального тиску – може потребуватися зменшення дози ніфедипіну.

Антигіпертензивний ефект ніфедипіну може підвищуватися при застосуванні інших антигіпертензивних препаратів та трициклічних антидепресантів.

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 слабких або помірних інгібіторів системи цитохрому P450 3A4 потрібно контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності слід знизити дозу ніфедипіну.

#### *Макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин)*

Жодних досліджень взаємодії ніфедипіну та макролідних антибіотиків не проводили. Певні макролідні антибіотики інгібують опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм

інших препаратів. Зважаючи на це, не можна виключити імовірність збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові при одночасному застосуванні обох препаратів.

Азитроміцин, що структурно схожий на представників класу макролідних антибіотиків, не інгібує CYP3A4.

#### *Інгібітори анти-BІІІ протеази (наприклад ритонавір)*

Клінічного дослідження щодо взаємодії ніфедипіну та певних інгібіторів анти-BІІІ протеази не проводили. 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 у плазмі крові внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні та зниження швидкості виведення з організму.

#### *Азольні антимікотичні засоби (наприклад кетоконазол)*

Формального клінічного дослідження щодо взаємодії ніфедипіну та певних азольних антимікотичних засобів не проводили. 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*

Клінічного дослідження щодо взаємодії ніфедипіну та флуоксетину не проводили. Відомо, що флуоксетин інгібує *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм ніфедипіну. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові.

#### *Нефазодон*

Клінічного дослідження щодо взаємодії ніфедипіну та нефазодону не проводили. Відомо, що нефазодон інгібує *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм інших препаратів. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові. Якщо нефазодон застосовують одночасно з ніфедипіном потрібно спостерігати за рівнем артеріального тиску і за необхідності розглянути можливість зниження дози ніфедипіну.

#### *Хінупристин/дальфопристин*

Одночасне застосування хінупристину/дальфопристину і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові. Тому необхідний постійний контроль артеріального тиску – може потребуватися зниження дози ніфедипіну.

#### *Вальпроєва кислота*

Формального клінічного дослідження, що вивчає імовірність взаємодії ніфедипіну та вальпроєвої кислоти, ще не проводили. Відомо, що вальпроєва кислота збільшує концентрації у плазмі крові структурно подібного блокатора кальцієвих каналів німодипіну внаслідок інгібування ферментів. Зважаючи на це, не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові та збільшення ефективності.

## *Циметидин, ранітидин*

Внаслідок інгібування цитохрому P450 3A4 циметидин/ранітидин підвищує концентрації ніфедипіну у плазмі крові та може посилювати антигіпертензивний ефект. Циметидин діє на цитохромний ізоензим CYP3A4 як інгібітор. Ніфедипін слід з обережністю призначати пацієнтам, які вже приймають циметидин, і його дозу потрібно підвищувати більш поступово.

### Додаткові дослідження

#### *Цизаприд*

Одночасне застосування цизаприду і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові. Тому необхідний постійний контроль артеріального тиску – може потребуватися зниження дози ніфедипіну.

*Протиепілептичні засоби, що індукують систему цитохрому P450 3A4, такі як фенітоїн, карбамазепін і фенобарбітал*

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 щодо підвищення дози ніфедипіну. Якщо дозу ніфедипіну було підвищено під час одночасного застосування обох препаратів, при відміні фенітоїну слід розглянути питання щодо зниження дози ніфедипіну.

Формально клінічних досліджень щодо взаємодії ніфедипіну та карбамазепіну або фенобарбіталу не проводили. Відомо, що обидва препарати знижують концентрації у плазмі крові структурно подібного блокатора кальцієвих каналів німодипіну внаслідок індукції ферментів. Зважаючи на це, не можна виключити зниження концентрації ніфедипіну у плазмі крові та зменшення ефективності.

*Дилтіазем* послаблює розпад і знижує кліренс ніфедипіну, при цьому підвищуючи його концентрацію в плазмі крові. Тому необхідно з обережністю застосовувати ніфедипін одночасно з дилтіаземом, при цьому може потребуватися зниження дози ніфедипіну.

### Ефект ніфедипіну на інші препарати

#### *Антигіпертензивні препарати*

Ніфедипін може збільшувати гіпотензивний ефект антигіпертензивних препаратів, що застосовуються одночасно, таких як:

- діуретики;
- блокатори  $\beta$ -адренорецепторів;
- інгібітори АПФ (ангіотензинперетворюючого ферменту);
- антагоністи  $AT_1$ -рецепторів;
- інші блокатори кальцієвих каналів;
- блокатори  $\alpha$ -адренорецепторів;

- інгібітори ФДЕ-5 (фосфодіестерази-5);
- $\alpha$ -метилдопа;
- магнію сульфат.

При одночасному застосуванні ніфедипіну з *антиангінальними препаратами* вплив на артеріальний тиск та серцевиття збільшується.

При одночасному застосуванні *гліцерилтринітрату та ізосорбїду* з пролонгованою дією слід брати до уваги синергічний ефект ніфедипіну.

Супутній прийом ніфедипіну та *трициклічних антидепресантів* може призвести до збільшення концентрацій цих препаратів у плазмі крові та посилення антигіпертензивної дії ніфедипіну.

У пацієнтів, які лікуються ніфедипіном, *фентаніл* може викликати артеріальну гіпотензію. Слід утриматися від прийому ніфедипіну щонайменше протягом 36 годин до планової операції з використанням анестезії на основі фентанілу.

Ніфедипін може призвести до токсичної дії *сульфату магнію*, що є причиною нервово-м'язової блокади. Одночасний прийом ніфедипіну та сульфату магнію не рекомендується через те, що він є небезпечним і може загрожувати життю пацієнта.

У пацієнтів, які приймають *антикоагулянти на основі кумарину*, після додавання ніфедипіну спостерігали подовження протромбінового часу. Значущість цієї взаємодії не досліджували повною мірою.

Ніфедипін може змінити бронхіальну реактивність на *метахолін*. Перед неспецифічним бронхопровокаційним тестом із застосуванням метахоліну ніфедипін необхідно відмінити (по можливості).

При одночасному застосуванні ніфедипіну з *блокаторами  $\beta$ -адренорецепторів* потрібен ретельний моніторинг стану пацієнта, оскільки одночасний прийом може призвести до значного зниження артеріального тиску; також відомі поодинокі випадки розвитку серцевої недостатності.

### *Теофілін*

Необхідно перевіряти доцільність застосування теофіліну з ніфедипіном, оскільки під час одночасного прийому ніфедипіну з теофіліном може збільшуватися концентрація теофіліну у плазмі крові.

### *Дигоксин*

Одночасне застосування ніфедипіну з дигоксином може призвести до зменшення кліренсу дигоксину, що в свою чергу призводить до збільшення концентрації дигоксину в плазмі крові. Рекомендується контролювати концентрацію дигоксину у плазмі крові, спостерігати за пацієнтом щодо симптомів передозування дигоксину і при необхідності відкоригувати дозу відповідно до концентрації дигоксину у плазмі крові.

### *Аміодарон*

Певні лікарські засоби, які належать до групи блокаторів кальцієвих каналів, можуть посилювати негативний інотропний ефект протиаритмічних засобів, таких як аміодарон. Проте інформація щодо взаємодії саме з ніфедипіном відсутня.

### *Хінідин*

При одночасному застосуванні ніфедипіну та хінідину в окремих випадках спостерігали зниження рівня хінідину, а при відміні ніфедипіну — різке збільшення концентрації хінідину у плазмі крові. Зважаючи на це, при одночасному застосуванні або відміні ніфедипіну рекомендують проводити моніторинг концентрації хінідину у плазмі крові, а у разі необхідності — відкоригувати дозу хінідину. Повідомляли про збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові при одночасному застосуванні обох препаратів, проте змін фармакокінетики ніфедипіну не відзначали.

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 у плазмі крові, а у разі необхідності слід розглянути питання щодо зниження дози такролімусу.

При одночасному прийомі *вінкристину* спостерігається ослаблення виведення вінкристину, тому можуть виникати побічні ефекти – слід розглянути необхідність зниження дози. У разі одночасного застосування *цефалоспоринів* (наприклад цефіксиму) відбувається збільшення біодоступності і рівнів цефалоспорину у плазмі крові.

### Інші види взаємодій

#### *Грейпфрутовий сік*

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Вживання грейпфрутового соку при застосуванні ніфедипіну призводить до підвищення концентрації препарату у плазмі крові 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 (сistolічний артеріальний тиск нижче

90 мм рт. ст.), вираженій серцевій недостатності лікарський засіб слід застосовувати з обережністю.

Пацієнти з порушенням функції печінки потребують ретельного моніторингу стану, а у тяжких випадках — зниження дози.

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

До препаратів, що є слабкими або помірними інгібіторами системи цитохрому P450 3A4 і можуть призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові, належать, наприклад:

- макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин);
- інгібітори анти-ВІЛ протеази (наприклад ритонавір);
- азольні антимікотичні засоби (наприклад кетоконазол);
- антидепресанти нефазодон та флуоксетин;
- хінупристин/дальфопристин;
- вальпроева кислота;
- циметидин.

При супутньому застосуванні ніфедипіну з цими препаратами необхідно контролювати артеріальний тиск, а у разі необхідності розглянути питання щодо зниження дози ніфедипіну.

Необхідно уважно стежити за станом пацієнта, який одночасно приймає ніфедипін з блокаторами β-адренорецепторів, оскільки це може призвести до різкого зниження артеріального тиску, а в деяких випадках – до розвитку серцевої недостатності.

З обережністю слід застосовувати ніфедипін пацієнтам із низьким серцевим резервом. Крім того, в деяких випадках прийом ніфедипіну призводив до загострення серцевої недостатності.

Ніфедипін може уповільнювати виведення дигоксину. Одночасний прийом ніфедипіну з дигоксином може призводити до збільшення концентрації дигоксину і до виникнення побічних реакцій при підвищенні концентрації препаратів групи серцевих глікозидів.

З особливою увагою слід ставитися до дозування препарату у випадку виникнення симптомів серцевої недостатності.

Протягом 1–4 годин після початку прийому ніфедипіну деякі пацієнти скаржилися на незначний ішемічний біль. І хоча не було отримано підтверджень синдрому обкрадання, необхідно припинити лікування ніфедипіном пацієнтів, у яких були виявлені такі симптоми.

Як і у випадку з іншими матеріалами, що не деформуються, необхідно дотримуватися обережності при застосуванні таблеток препарату, якщо у пацієнта наявне виражене звуження шлунково-кишкового тракту – через можливість виникнення обструкційних симптомів. Дуже рідко можуть виникати безоари, що можуть потребувати хірургічного втручання.



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

Препарат не можна застосовувати пацієнтам зі здухвинно-кишковим резервуаром (ілеостомаю після проктоколектомії).

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

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.

Слід з особливою обережністю призначати препарат пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, за умов злоякісної артеріальної гіпертензії або гіповолемії, оскільки розширення кровоносних судин може спричинити у них значне зниження артеріального тиску. Застосування ніфедипіну хворим на цукровий діабет може вимагати корегування рівня глюкози у крові.

При непереносимості лактози у пацієнтів необхідно враховувати, що препарат містить 15,8 мг моногідрату лактози у кожній таблетці пролонгованої дії. Пацієнтам із такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення всмоктування глюкози-галактози, не слід призначати препарат.

Грейпфрутовий сік гальмує метаболізм ніфедипіну, що призводить до підвищення його концентрації у плазмі крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

*Вагітність.* Застосування ніфедипіну протипоказане у період вагітності.

Результати відповідних і добре контрольованих досліджень щодо безпеки застосування препарату для вагітних жінок відсутні.

Дослідження на тваринах показали ембріотоксичність, фетотоксичність та тератогенність препарату, а також негативний вплив на репродуктивну функцію. Ніфедипін не слід застосовувати жінкам, які планують вагітність в найближчий час.

З наявних клінічних даних специфічний пренатальний ризик не був встановлений. Хоча повідомляли про збільшення перинатальної асфіксії, кесарів розтин, а також недоношеність та затримку внутрішньоутробного розвитку. Незрозуміло, чи ці звіти пов'язані з артеріальною гіпертензією, її лікуванням чи конкретним ефектом ніфедипіну.

При внутрішньовенному застосуванні блокаторів кальцієвих каналів, в тому числі ніфедипіну, для зниження пологової діяльності та/або при одночасному застосуванні агоністів  $\beta_2$ -адренорецепторів повідомляли про гострий набряк легень (особливо у разі багатоплідної вагітності).

При застосуванні препарату одночасно із внутрішньовенним введенням магнію сульфату необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску через можливість його значного зниження, що може зашкодити матері та плоду.

*Годування груддю.* Ніфедипін не рекомендований для застосування у період годування груддю. Ніфедипін потрапляє у грудне молоко, концентрація ніфедипіну в грудному молоці майже порівнянна з концентрацією у плазмі крові матері. Вплив незначних кількостей абсорбованого ніфедипіну невідомий, тому годування груддю слід припинити, якщо у період лактації необхідно застосовувати препарат.

*Фертильність.* В окремих експериментах *in vitro* виявлено зв'язок між застосуванням блокаторів кальцієвих каналів, 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, блокатори кальцієвих каналів, зокрема ніфедипін, можуть розглядатися як можлива причина цього явища.

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

Проведення терапії із застосуванням цього лікарського засобу вимагає постійного медичного нагляду. Внаслідок індивідуальної реакції організму на препарат здатність до керування автотранспортом, управління механізмами тощо може порушуватися. Більшою мірою ці застереження стосуються початкового періоду проведення терапії, періоду підвищення дози препарату, переходу на інший препарат та вживання алкоголю.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Режим дозування слід визначати індивідуально, з урахуванням тяжкості захворювання та реакції пацієнта на застосоване лікування.

Залежно від індивідуальної клінічної картини, рекомендовану дозу слід підвищувати поступово.

Таблетки Коринфар 10 мг пролонгованої дії, вкриті плівковою оболонкою (тобто з низькою дозою ніфедипіну), призначаються насамперед пацієнтам з артеріальною гіпертензією з тяжким цереброваскулярним захворюванням, а також пацієнтам з надмірною чутливістю до ніфедипіну, з недостатньою масою тіла або пацієнтам, що застосовують антигіпертензивні препарати.

Звичайна початкова та підтримуюча доза препарату в усіх випадках становить 1 таблетку 2 рази на добу. У разі необхідності дозу можна збільшити до 2–4 таблеток 2 рази на добу. Максимальна добова доза препарату не повинна перевищувати 80 мг.

Пацієнти з печінковою недостатністю потребують постійного нагляду, може бути необхідним зниження дози препарату.

Таблетки слід приймати не розжовуючи, після їди, запиваючи достатньою кількістю рідини (крім грейпфрутового соку), найкраще вранці та ввечері в один і той же самий час.

Вживання їжі разом із таблеткою призводить до уповільнення, але не зменшення всмоктування.

Інтервал між прийомом препарату має становити не менше 4 годин. Рекомендований інтервал між прийомом препарату становить 12 годин (зранку та ввечері). Тривалість лікування визначає лікар.

Через можливість виникнення синдрому рикошету терапію із застосуванням препарату слід припиняти поступово, особливо у випадках прийому препарату у високих дозах та при тривалому лікуванні.

Таблетки пролонгованої дії не слід розділяти, оскільки у такому випадку захист від дії світла, гарантований захисною оболонкою, більше не забезпечується.

### ***Діти.***

Безпеку та ефективність застосування ніфедипіну для дітей (віком до 18 років) не встановлено, тому ніфедипін не слід призначати дітям.

### ***Передозування.***

*Симптоми гострої інтоксикації:* порушення свідомості, аж до розвитку коми, артеріальна гіпотензія, тахікардія/брадикардія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок, що супроводжується набряком легень.

*Лікування.* Найважливішими терапевтичними заходами є видалення препарату з організму та відновлення стабільності функціонування серцево-судинної системи.

Після перорального застосування рекомендується повністю випорожнити шлунок, якщо необхідно, у комбінації з промиванням тонкого кишечника. Рекомендується розглянути необхідність застосування активованого вугілля. У випадках інтоксикації, спричиненої препаратами тривалого вивільнення, слід докласти зусиль до якомога повнішого виведення препарату з організму, у тому числі з тонкого кишечника, для запобігання абсорбції діючої речовини. Незважаючи на те, що доцільним вважається припущення щодо користі пізнішого застосування активованого вугілля у випадку передозування препаратів пролонгованої дії, слід зазначити, що доказів на підтвердження цього не існує.

При лікуванні передозування, що становить загрозу для життя, у дорослих протягом 1 години після прийому потенційно токсичної дози як альтернативу слід розглянути необхідність промивання шлунка.

При прийомі клінічно значимої кількості препарату з повільним виведенням потрібно розглянути необхідність застосування 1 дози проносного засобу осмотичної дії (наприклад сорбіт, лактулоза і сульфат магнію) протягом 4 годин при одночасному застосуванні активованого вугілля.

При застосуванні проносних засобів слід враховувати, що антагоністи кальцію призводять до

зниження тону м'язів кишечника аж до атонії кишечника. 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  $\beta$ -симпатоміметиками. При уповільненні серцевого ритму, що загрожує життю, рекомендується застосування штучного водія ритму.

Артеріальну 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 необхідності за умови ЕКГ-моніторингу). Внаслідок цього сироваткові рівні кальцію можуть досягти верхньої межі норми або бути дещо підвищеними. Якщо введення кальцію недостатньо ефективно, доцільним є застосування допаміну, добутаміну, епінефрину або норепінефрину. Дози цих препаратів визначати з урахуванням досягнутого лікувального ефекту. До додаткового введення рідини слід підходити дуже обережно, оскільки при цьому підвищується небезпека перенавантаження серця.

Симптоматичну брадикардію можна лікувати атропіном,  $\beta$ -симпатоміметиками або, за необхідності, застосовувати тимчасову терапію кардіостимулятором.

Пацієнти без виражених симптомів інтоксикації мають перебувати під наглядом щонайменше 4 години після застосування надмірної дози препарату короткої дії та щонайменше 12 годин після застосування препарату пролонгованої дії.

### ***Побічні реакції.***

Більшість побічних реакцій виникають через судинорозширювальний ефект ніфедипіну і, як правило, зникають при припиненні терапії лікарським засобом.

*З боку системи кровотворення та лімфатичної системи:* зміна показників формули крові, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія та тромботична мікроангіопатія, агранулоцитоз, тромбоцитопенічна пурпура.

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

*З боку метаболізму:* гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет).

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

*З боку психіки:* реакції стривоженості, розлади сну, зміна настрою, нервозність.

*З боку органів зору:* незначна тимчасова зміна зорового сприйняття, порушення зору, біль в очах, надмірне слезовиділення, амбліопія.

*З боку серцево-судинної системи:* припливи, посилене серцебиття, тахікардія, стенокардія, набряки (включаючи периферичний набряк), вазодилатація, втрата свідомості, артеріальна гіпотензія, симптоматична гіпотензія, ортостатична гіпотензія, інфаркт міокарда, біль у грудях, еритромелалгія, особливо на початку лікування.

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

*З боку дихальної системи:* носова кровотеча, закладеність носа, диспное, набряк легень (у разі застосування вагітним як токолітичного засобу), кашель, спастичний стан бронхіальних м'язів аж до небезпечної для життя задишки, який минає після припинення лікування.

*З боку травного тракту:* закреп, порушення функцій травного тракту, такі як диспепсія, діарея, біль у животі, метеоризм, нудота, блювання, сухість у роті, гіперплазія ясен, недостатність гастроезофагеального сфінктера, відчуття переповненості шлунка, розлади з боку шлунка, здуття, відрижка, відсутність апетиту, біль у шлунково-кишковому тракті, безоар, дисфагія, виразка кишечника, кишкова непрохідність.

*З боку гепатобіліарної системи:* порушення функції печінки, транзиторне підвищення активності трансаміназ, жовтяниця, внутрішньопечінковий холестаз, підвищення рівня у-глутамілтранспептидази.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* еритема, хвороба Мітчела, реакції підвищеної чутливості шкіри, такі як свербіж, екзантема, набряки шкіри та слизових оболонок, едема або периферична едема, не спричинена серцевою недостатністю або збільшенням маси тіла, підвищене потовиділення, кропив'янка, фотодерматит, пурпура, що пальпується, токсичний епідермальний некроліз, ексfolіативний дерматит, реакція фоточутливості.

*З боку опорно-рухової системи:* міалгія, артралгія, м'язові судоми, набряк суглобів.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:* тимчасове зниження функцій нирок у випадках ниркової недостатності; підвищення частоти сечовипускання, підвищення кількості добового виведення сечі, поліурія, дизурія, ніктурія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* гінекомастія (процес є оборотним, симптоми минають після припинення прийому ніфедипіну), еректильна дисфункція.

*Загальні розлади:* загальна слабкість, підвищена втомлюваність, апатія, відчуття нездужання, гарячка, неспецифічний біль, озноб.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці для захисту від світла. Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери в коробці; по 50 або 100 таблеток у флаконі, по 1 флакону в коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПЛІВА Хрватска д.о.о.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Прілаз баруна Філіповича 25, 10000 Загреб, Хорватія.