

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НІФЕДИПІН-ДАРНИЦЯ

(NIFEDIPINE-DARNITSA)

Склад:

діюча речовина: nifedipine;

1 таблетка містить ніфедипіну 10 мг;

допоміжні речовини: крохмаль кукурудзяний, лактоза моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон, магнію стеарат, сепіфілм 752 білий, макрогол 6000, жовтий захід FCF (E 110).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки, вкриті оболонкою, оранжевого кольору, круглої форми із двоопуклою поверхнею.

Фармакотерапевтична група. Селективні блокатори кальцієвих каналів з переважною дією на судини. Похідні дигідропіридину. Ніфедипін. Код АТХ C08C A05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ніфедипін – діюча речовина лікарського засобу – селективний блокатор кальцієвих каналів, похідна дигідропіридину. Має антиангінальний та антигіпертензивний ефекти. Гальмує надходження кальцію у кардіоміоцити та клітини гладкої мускулатури судин. Знижує тонус гладкої мускулатури судин. Розширює коронарні та периферичні артерії, знижує загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск та незначною мірою – скоротливість міокарда, зменшує постнавантаження та потребу міокарда у кисні. Покращує коронарний кровообіг. Не пригнічує провідність міокарда. При тривалому застосуванні ніфедипін може запобігати утворенню нових атеросклеротичних бляшок у коронарних судинах. На початку лікування ніфедипіном може виникати транзиторна рефлекторна тахікардія і збільшення серцевого викиду, що не компенсують вазодилатацію, спричинену застосуванням лікарського засобу. Ніфедипін посилює виведення з організму натрію та рідини. При синдромі Рейно лікарський засіб може запобігати або послаблювати спазм судин кінцівок.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування ніфедипін швидко та майже повністю всмоктується. Біодоступність унаслідок пресистемного метаболізму у печінці становить 50 %. Максимальна концентрація (T_{max}) у плазмі крові досягається через 1-3 години після прийому.

Ніфедипін метаболізується у стінці кишечника та у печінці через систему цитохрому P450 3A4. Метаболіти не проявляють фармакологічної активності. Виводиться з організму у вигляді метаболітів переважно нирками та близько 5-15 % – через кишечник

із жовчю. Незначна кількість незміненої речовини (менше 0,1 %) виявлялися у сечі. Період напіввиведення ($T_{1/2}$) ніфедипіну з плазми крові становить 2-5 годин.

Клінічні характеристики.

Показання.

Артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця: хронічна стабільна стенокардія, вазоспастична стенокардія (стенокардія Принцметала).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ніфедипіну, до інших похідних дигідропіридину або до інших компонентів лікарського засобу;
- кардіогенний шок;
- аортальний стеноз тяжкого ступеня;
- нестабільна стенокардія;
- гострий інфаркт міокарда (протягом перших 4 тижнів);
- ілеостома або колостома;
- застосування у комбінації з рифампіцином (через неможливість досягти ефективної концентрації ніфедипіну у плазмі крові);
- період вагітності та годування груддю.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, що розташована у слизовій оболонці кишечника та печінці. Тому лікарські засоби, що інгібують або індують цю систему ферментів (наприклад еритроміцин, кларитроміцин, цiproфлоксацин, 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 можливе підвищення концентрації ніфедипіну в плазмі крові. Тому слід контролювати рівень артеріального тиску і може виникнути потреба в зменшенні дози ніфедипіну.

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

Лікарські засоби, що впливають на ефективність ніфедипіну

З *хінупристином/дальфопристином, циметидином, цизапридом* – внаслідок інгібування цитохрому P450 3A4 збільшується концентрація ніфедипіну у плазмі крові; при одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску і у разі необхідності – зниження дози ніфедипіну.

З *інгібіторами системи цитохрому P450 3A4, такими як макролідні антибіотики (наприклад кетоконазол), інгібітори ВІЛ-протеази (наприклад ритонавір), азольні антимікотичні засоби (наприклад кетоконазол), флуоксетин, нефазодон* – клінічних досліджень взаємодії даних лікарських засобів та ніфедипіну не проводилося. Відомо, що лікарські засоби цього класу інгібують *in vitro* опосередкований цитохромом P450 3A4 метаболізм ніфедипіну, тому при одночасному застосуванні не можна виключити збільшення концентрації останнього у плазмі крові та зниження швидкості виведення з організму; рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску і у разі необхідності – зниження дози ніфедипіну.

Азитроміцин, що структурно подібний до макролідних антибіотиків, не інгібує CYP3A4.

З *рифампіцином* – внаслідок індукції цитохрому P450 3A4 значно знижується біодоступність та ефективність ніфедипіну; одночасне застосування лікарських засобів протипоказане.

З *фенітоїном* – внаслідок індукції цитохрому P450 3A4 знижується біодоступність та ефективність ніфедипіну; при одночасному застосуванні лікарських засобів рекомендується контролювати клінічну відповідь на терапію ніфедипіном і у разі необхідності підвищити його дозу; якщо підвищували дозу ніфедипіну під час одночасного застосування, після відміни фенітоїну слід розглянути питання про відповідне зниження дози.

З *індукторами системи цитохрому P450 3A4, такими як карбамазепін, фенобарбітал, вальпроєва кислота* – клінічних досліджень взаємодії вищезгаданих лікарських засобів та ніфедипіну не проводилося. Відомо, що дані лікарські засоби внаслідок індукції цитохрому P450 3A4 знижують концентрацію у плазмі крові структурно подібного блокатора кальцієвих каналів німодипіну, тому при одночасному застосуванні з ніфедипіном не можна виключити підвищення його концентрації у плазмі крові.

З *циметидином та ранітидином* – внаслідок інгібування цитохрому P450 3A4 циметидин/ранітидин підвищує концентрацію 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 дозування потрібно підвищувати більш поступово.

З *цизапридом* – одночасне застосування цизаприду і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові. Тому необхідний постійний контроль артеріального тиску і може бути потрібне зниження дози ніфедипіну.

З *дилтіаземом* – 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 бути потрібне зниження дози ніфедипіну.

З гіпотензивними засобами (діуретиками, α - та β -адреноблокаторами, інгібіторами АПФ, антагоністами кальцієвих рецепторів, антагоністами AT-1 рецепторів, інгібіторами ФДЕ-5, α -метилдопою, магнію сульфатом) – можливе посилення гіпотензивного ефекту; при одночасному застосуванні ніфедипіну з β -адреноблокаторами потрібен ретельний моніторинг пацієнта, оскільки відомі поодинокі випадки загострення серцевої недостатності.

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 лікарських засобів 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 (у разі можливості).

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

З *дигоксином* – можливе зниження кліренсу дигоксину та збільшення його концентрації у плазмі крові; рекомендується контролювати пацієнта на наявність симптомів передозування дигоксину і у разі необхідності скоригувати дозу відповідно до концентрації дигоксину у плазмі крові.

З *аміодароном* – 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.

З *хінідином* – повідомлялося про зниження концентрації хінідину, а при відміні ніфедипіну – про різке збільшення концентрації хінідину у плазмі крові; рекомендується контролювати концентрацію хінідину у плазмі крові і у разі необхідності скоригувати його дозу; також були повідомлення про збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні, проте змін фармакокінетики ніфедипіну не відзначалось. Зважаючи на це, слід ретельно контролювати артеріальний тиск при включенні хінідину в схему терапії ніфедипіном. У разі необхідності слід знизити дозу ніфедипіну.

З *такролімусом* – повідомлялося про збільшення концентрації такролімусу у плазмі крові внаслідок його метаболізації через систему цитохрому P450 3A4. Опубліковані дані вказують на те, що в окремих випадках дозу такролімусу при одночасному застосуванні з ніфедипіном можна знизити. Рекомендується контролювати концентрацію такролімусу у плазмі крові і у разі необхідності скоригувати його дозу.

При одночасному прийомі *вінкристину* спостерігається ослаблення виведення вінкристину, тому можуть виникати побічні ефекти, слід розглянути необхідність зниження дози;

цефалоспоринами (наприклад цефіксиму) – збільшення біодоступності і рівнів цефалоспорину у плазмі крові.

Інші види взаємодій

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Вживання грейпфрутового соку при застосуванні ніфедипіну призводить до підвищення концентрації лікарського засобу в плазмі крові і до збільшення тривалості дії ніфедипіну внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні або зниженні кліренсу. Внаслідок цього може посилюватися антигіпертензивна дія лікарського засобу. 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 лікарського засобу може призвести до отримання хибно-підвищених результатів при спектрофотометричному визначенні концентрації ванілілмигдалевої кислоти у сечі (проте при застосуванні методу високоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

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

Особливості застосування.

Лікарський засіб можна застосовувати у комбінації з іншими гіпотензивними засобами. Але слід мати на увазі можливість розвитку постуральної артеріальної гіпотензії.

При одночасному застосуванні лікарського засобу і β -адреноблокаторів рекомендується контролювати стан пацієнта, тому що при цьому можливе більш різке зниження артеріального тиску та ослаблення серцевої діяльності.

Лікарський засіб не слід застосовувати пацієнтам із гострим нападом стабільної стенокардії.

Є обмежені дані про те, що у пацієнтів, які страждають на есенціальну гіпертензію або хронічну стабільну стенокардію, може виникати дозозалежне збільшення імовірності виникнення серцево-судинних ускладнень (наприклад, інфаркт міокарда) та випадків смертності. У зв'язку з цим, ніфедипін рекомендовано застосовувати для лікування пацієнтів з есенціальною гіпертензією або хронічною стабільною стенокардією, у випадках, якщо лікування іншими засобами не підходить.

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

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

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із вираженою артеріальною гіпотензією (систолический тиск нижче 90 мм рт. ст.), вираженою серцевою недостатністю, тяжкими порушеннями мозкового кровообігу, цукровим діабетом, порушенням функції печінки. Рекомендується контролювати стан пацієнта і у разі необхідності скоригувати дозу ніфедипіну.

Лікарський засіб застосовувати з особливою обережністю пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, за умов зловиясної артеріальної гіпертензії або гіповолемії, оскільки розширення кровоносних судин може спричинити у них значне зниження артеріального тиску.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інгібітори системи цитохрому P450 3A4, оскільки вони можуть змінювати перше проходження або кліренс ніфедипіну.

До лікарських засобів, 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 протигрибкові засоби (наприклад кетоконазол);
- антидепресанти нефазодон та флуоксетин;
- хінупристин/дальфопристин;
- вальпроєва кислота;
- циметидин.

Рекомендується контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності скоригувати дозу ніфедипіну.

Лікарський засіб застосовувати з обережністю пацієнтам із наявним сильним звуженням шлунково-кишкового тракту через можливість виникнення обструкційних симптомів. Описано виникнення обструкційних симптомів при відсутності в анамнезі порушень з боку шлунково-кишкового тракту. Можливе виникнення безоарів, що можуть потребувати хірургічного втручання.

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

Не можна застосовувати пацієнтам зі здухвинно-кишковим резервуаром (ілеостомою після проктоколектомії).

Допоміжні речовини

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід приймати лікарський засіб.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність.

Застосування ніфедипіну протипоказане у період вагітності.

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

Результати відповідних і добре контрольованих досліджень щодо безпеки застосування лікарського засобу вагітним жінкам відсутні. З наявних клінічних даних специфічний пренатальний ризик не був встановлений. Хоча повідомлялося про підвищення частоти випадків перинатальної асфіксії, пологів шляхом кесарева розтину, а також передчасних пологів та внутрішньоутробної затримки росту. Остаточо не з'ясовано, чи є ці випадки наслідком наявності артеріальної гіпертензії, її терапії або специфічного ефекту застосування лікарського засобу. Наявної інформації недостатньо, щоб виключити серйозний побічний вплив на плід або новонародженого.

При внутрішньовенному застосуванні блокаторів кальцієвих каналів, в тому числі ніфедипіну, для зниження пологової діяльності та/або при одночасному застосуванні агоністів β_2 -адренорецепторів повідомляли про гострий набряк легень (особливо у разі багатоплідної вагітності).

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

Годування груддю.

На період застосування лікарського засобу слід припинити годування груддю.

Ніфедипін проникає у грудне молоко, концентрація ніфедипіну в грудному молоці майже порівнянна з концентрацією у плазмі крові матері. Вплив незначних кількостей абсорбованого ніфедипіну невідомий.

Фертильність.

В окремих експериментах *in vitro* виявлено взаємозв'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. При застосуванні лікарського засобу можливе виникнення побічних реакцій; внаслідок різних індивідуальних реакцій організму на лікарський засіб, що впливають на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, виконання дій, що потребують положення тіла без опори, порушується. Більшою мірою ці застереження стосуються початку лікування, періоду підвищення дози лікарського засобу, переходу на інший лікарський засіб або вживання алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб застосовувати дорослим внутрішньо. Таблетки приймати в один і той самий час незалежно від прийому їжі, не розжовуючи та запиваючи достатньою кількістю рідини (крім грейпфрутового соку). Вживання їжі разом із таблеткою призводить до уповільнення, але не зменшення всмоктування.

Рекомендований інтервал між застосуванням лікарського засобу – 12 годин (але не менше 6 годин).

Дозу лікарського засобу і тривалість курсу лікування визначають індивідуально, з урахуванням ступеня тяжкості захворювання та реакції пацієнта на лікування.

Залежно від індивідуальної клінічної картини рекомендовану дозу слід підвищувати поступово.

Артеріальна гіпертензія.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 20 мг 2 рази на добу.

Ішемічна хвороба серця.

Лікарський засіб застосовувати у дозі 20 мг 2 рази на добу. При необхідності можливе збільшення дози ніфедипіну до 60 мг/добу. Підвищувати дозу слід поступово.

Максимальна добова доза лікарського засобу не повинна перевищувати 80 мг.

Пацієнти, які одночасно застосовують інгібітори або індуктори цитохрому CYP 3A4. При одночасному застосуванні з інгібіторами або індукторами цитохрому CYP 3A4 може бути потрібна корекція дози або відміна лікарського засобу.

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

Через можливість виникнення синдрому рикошету, лікарський засіб слід відмінити поступово, особливо у разі застосування високих доз та при тривалому лікуванні.

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

Діти.

Лікарський засіб не застосовувати дітям, так як безпека та ефективність застосування ніфедипіну дітям (віком до 18) років не встановлена.

Передозування.

Симптоми гострої інтоксикації: порушення свідомості аж до розвитку 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 слід спрямувати на виведення лікарського засобу з організму та відновлення стабільної гемодинаміки. Після перорального застосування рекомендується повністю випорожнити шлунок, у разі необхідності – у комбінації з промиванням шлунка та тонкого кишечника.

Рекомендується розглянути необхідність застосування активованого вугілля. У випадках інтоксикації, спричиненої лікарськими засобами тривалого вивільнення, слід докласти зусиль для якомога повнішого виведення лікарського засобу 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 лікарських засобів пролонгованої дії, слід зазначити, що доказів на підтвердження цього не існує.

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

При прийомі клінічно значимої кількості лікарського засобу з повільним виведенням слід розглянути необхідність застосування однієї дози проносного засобу осмотичної дії (наприклад, сорбіт, лактулоза і сульфат магнезії) протягом чотирьох 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.

У разі виникнення брадикардії рекомендується застосовувати β -симпатоміметики або атропін. При уповільненні серцевого ритму, що становить загрозу для життя, рекомендується застосування штучного водія ритму. Артеріальну гіпотензію, що виникла внаслідок кардіогенного шоку і вазодилатації, можна усунути препаратами кальцію (10–20 мл 10 % розчину кальцію хлориду або глюконату вводити внутрішньовенно повільно, потім повторити у разі потреби за умови ЕКГ-моніторингу). Внаслідок цього сироваткові рівні кальцію можуть досягти верхньої межі норми або бути незначно підвищеними. Якщо введення кальцію

недостатньо ефективно, доцільним є застосування таких симпатоміметиків, як допамін, добутамін, епінефрин або норадреналін. Дози цих лікарських засобів підбирати з урахуванням досягнутого лікувального ефекту. До додаткового введення рідини слід підходити дуже обережно, оскільки при цьому підвищується небезпека перенавантаження серця. Оскільки для ніфедипіну характерний високий ступінь зв'язування з білками плазми крові та відносно невеликий об'єм розподілу, гемодіаліз неефективний, проте рекомендується проведення плазмаферезу.

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

Побічні реакції.

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

З боку органів зору: незначна, тимчасова зміна зорового сприйняття, порушення зору, відчуття болю в очах, надмірне слюзовиділення, амбліопія.

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

З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, блювання, диспепсія, діарея, запор, метеоризм, дискомфорт/біль у травному тракті, відчуття переповненості шлунка, розлади з боку шлунка, здуття, відрижка, відсутність апетиту, абдомінальний біль, кишкова непрохідність, виразка кишечника, недостатність гастроєзофагеального сфінктера, безоар, сухість у роті, гіперплазія ясен, дисфагія.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: порушення функції печінки, транзиторне підвищення активності ферментів печінки, жовтяниця, внутрішньопечінковий холестаз, підвищення рівня γ -глутамілтранспептидази.

З боку нирок та сечовидільної системи: поліурія, дизурія, у хворих із нирковою недостатністю – погіршення функції нирок, підвищення частоти сечовипускання, підвищення кількості добового виведення сечі, ніктурія.

З боку обміну речовин, метаболізму: гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет).

З боку нервової системи: головний біль, мігрень, запаморочення/вертиго, тремор, пар-/ди-/гіпестезія, гіперстезія, розлади сну, безсоння, сонливість.

З боку психіки: відчуття тривожності, зміна настрою, нервозність.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія (симптоматична та ортостатична), набряки, вазодилатація, гіперемія, колапс, біль у грудях (у тому числі типові напади стенокардії), інфаркт міокарда, еритромегалія, особливо на початку лікування, втрата свідомості.

З боку крові та лімфатичної системи: зміна показників формули крові, анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія (іноді з проявом пурпури), тромботична мікроангіопатія, агранулоцитоз.

З боку імунної системи: реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка, алергічні набряки, ангіоневротичний набряк (у тому числі набряк гортані), анафілактичні/анафілактоїдні реакції.

З боку шкіри та підшкірної клітковини: висипання, свербіж, кропив'янка, набряк обличчя, 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, фоточутливість, фотодерматит, пурпура, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла).

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: міалгія, артралгія, м'язові судоми, набряки суглобів.

З боку репродуктивної системи та функції молочних залоз: еректильна дисфункція, гінекомастія (у чоловіків літнього віку).

Загальні розлади: загальна слабкість, нездужання, підвищена втомлюваність, апатія, підвищене потовиділення, озноб, неспецифічний біль, при тривалому застосуванні можлива гарячка.

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

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання.

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у контурній чарунковій упаковці; по 5 контурних чарункових упаковок в пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Фармацевтична фірма «Дарниця».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 02093, м. Київ, вул. Бориспільська, 13.

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного средства

НИФЕДИПИН-ДАРНИЦА

(NIFEDIPINE-DARNITSA)

Состав:

действующее вещество: nifedipine;

1 таблетка содержит нифедипина 10 мг;

вспомогательные вещества: крахмал кукурузный, лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, магния стеарат, сепифилм 752 белый, макрогол 6000, желтый закат FCF (E 110).

Лекарственная форма. Таблетки, покрытые оболочкой.

Основные физико-химические свойства: таблетки, покрытые оболочкой, оранжевого цвета, круглой формы с двояковыпуклой поверхностью.

Фармакотерапевтическая группа. Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды. Производные дигидропиридина. Нифедипин. Код АТХ C08C A05.

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика.

Нифедипин – действующее вещество лекарственного средства – селективный блокатор кальциевых каналов, производное дигидропиридина. Имеет антиангинальный и антигипертензивный эффекты. Тормозит поступление кальция в кардиомиоциты и клетки

гладкой мускулатуры сосудов. Снижает тонус гладкой мускулатуры сосудов. Расширяет коронарные и периферические артерии, снижает общее периферическое сопротивление сосудов, артериальное давление и в незначительной степени – сократимость миокарда, уменьшает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде. Улучшает коронарное кровообращение. Не подавляет проводимость миокарда. При длительном применении нифедипин может предотвращать образование новых атеросклеротических бляшек в коронарных сосудах. В начале лечения нифедипином может возникать транзиторная рефлекторная тахикардия и увеличение сердечного выброса, которые не компенсируют вазодилатацию, вызванную применением лекарственного средства. Нифедипин усиливает выведение из организма натрия и жидкости. При синдроме Рейно лекарственное средство может предупреждать или ослаблять спазм сосудов конечностей.

Фармакокинетика.

После перорального применения нифедипин быстро и почти полностью всасывается. Биодоступность вследствие пресистемного метаболизма в печени составляет 50 %. Максимальная концентрация ($T_{\max}$) в плазме крови достигается через 1–3 часа после приема.

Нифедипин метаболизируется в стенке кишечника и в печени через систему цитохрома P450 3A4. Метаболиты не проявляют фармакологической активности. Выводится из организма в виде метаболитов преимущественно почками и около 5–15 % – через кишечник с желчью. Незначительное количество неизмененного вещества (менее 0,1 %) выявлялось в моче. Период полувыведения ($T_{1/2}$) нифедипина из плазмы крови составляет 2–5 часов.

Клинические характеристики.

Показания.

Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца: хроническая стабильная стенокардия, вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала).

Противопоказания.

- Повышенная чувствительность к нифедипину, к другим производным дигидропиридина или к другим компонентам лекарственного средства;
- кардиогенный шок;
- аортальный стеноз тяжелой степени;
- нестабильная стенокардия;
- острый инфаркт миокарда (на протяжении первых 4 недель);
- илеостома или колостома;
- применение в комбинации с рифампицином (из-за невозможности достичь эффективной концентрации нифедипина в плазме крови);

- период беременности и кормления грудью.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.

Нифедипин метаболизируется через систему цитохрома P450 3A4, которая расположена в слизистой оболочке кишечника и печени. Поэтому лекарственные средства, ингибирующие или индуцирующие эту систему ферментов (например эритромицин, кларитромицин, ципрофлоксацин, норфлоксацин, кетоконазол, итраконазол, флуконазол, средства, содержащие прогестины, флуоксетин, индинавир, нелфинавир, ритонавир, ампренавир и саквинавир), могут изменять первое прохождение (после перорального применения) или клиренс нифедипина.

Хотя не проводились исследования взаимодействия этих лекарственных средств *in vivo*, потенциально при одновременном применении возможно повышение концентрации нифедипина в плазме крови. Поэтому следует контролировать уровень артериального давления и может потребоваться уменьшение дозы нифедипина.

Антигипертензивный эффект нифедипина может повышаться при применении других антигипертензивных лекарственных средств и трициклических антидепрессантов.

Лекарственные средства, влияющие на эффективность нифедипина

С хинупристином/дальфопристином, циметидином, цизапридом – вследствие ингибирования цитохрома P450 3A4 увеличивается концентрация нифедипина в плазме крови; при одновременном применении лекарственных средств рекомендуется проводить мониторинг артериального давления и в случае необходимости – снижение дозы нифедипина.

С ингибиторами системы цитохрома P450 3A4, такими как макролидные антибиотики (например кетоконазол), ингибиторы ВИЧ-протеазы (например ритонавир), азольные антимикотические средства (например кетоконазол), флуоксетин, нефазодон – клинические исследования взаимодействия данных лекарственных средств и нифедипина не проводились. Известно, что лекарственные средства этого класса ингибируют *in vitro* опосредованный цитохромом P450 3A4 метаболизм нифедипина, поэтому при одновременном применении нельзя исключить повышение концентрации последнего в плазме крови и снижение скорости выведения из организма; рекомендуется проводить мониторинг артериального давления и в случае необходимости – снижение дозы нифедипина.

Азитромицин, имеющий структурное сходство с макролидными антибиотиками, не ингибирует CYP3A4.

С рифампицином – вследствие индукции цитохрома P450 3A4 значительно снижается биодоступность и эффективность нифедипина; одновременное применение лекарственных средств противопоказано.

С фенитоином – вследствие индукции цитохрома P450 3A4 снижается биодоступность и эффективность нифедипина; при одновременном применении лекарственных средств рекомендуется контролировать клинический ответ на терапию нифедипином и в случае необходимости повысить его дозу; если повышали дозу нифедипина во время одновременного применения, после отмены фенитоина следует рассмотреть вопрос о соответствующем снижении дозы.

С индукторами системы цитохрома P450 3A4, такими как карбамазепин, фенobarбитал, вальпроевая кислота – клинических исследований взаимодействия вышеупомянутых лекарственных средств и нифедипина не проводилось. Известно, что данные лекарственные средства вследствие индукции цитохрома P450 3A4 снижают концентрацию в плазме крови структурно подобного блокатора кальциевых каналов нимодипина, поэтому при одновременном применении с нифедипином нельзя исключить повышение его концентрации в плазме крови.

С циметидином и ранитидином – вследствие ингибирования цитохрома P450 3A4 циметидин/ранитидин повышает концентрацию нифедипина в плазме крови и может усиливать антигипертензивный эффект. Циметидин действует на цитохромный изоэнзим CYP3A4 как ингибитор. Нифедипин следует с осторожностью назначать пациентам, которые уже принимают циметидин, и его дозировку нужно повышать более постепенно.

С цизапридом – одновременное применение цизаприда и нифедипина может приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови. Поэтому необходим постоянный контроль артериального давления и может потребоваться снижение дозы нифедипина.

С дилтиаземом – ослабляет распад и снижает клиренс нифедипина, при этом повышая его концентрацию в плазме крови. Поэтому необходимо с осторожностью применять нифедипин одновременно с дилтиаземом, при этом может потребоваться снижение дозы нифедипина.

С гипотензивными средствами (диуретиками, α - и β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, антагонистами кальциевых рецепторов, антагонистами AT-1 рецепторов, ингибиторами ФДЭ-5, α -метилдопой, магния сульфатом) – возможно усиление гипотензивного эффекта; при одновременном применении нифедипина с β -адреноблокаторами нужен тщательный мониторинг пациента, поскольку известны единичные случаи обострения сердечной недостаточности.

При одновременном применении *глицерилтринитрата* и *изосорбида* пролонгированного действия следует принимать во внимание синергетический эффект нифедипина.

Сопутствующий прием нифедипина и *трициклических антидепрессантов* может привести к увеличению концентраций этих лекарственных средств в плазме крови и усилению антигипертензивного действия нифедипина.

У пациентов, которые лечатся нифедипином, *фентанил* может вызвать артериальную гипотензию. Следует воздержаться от приема нифедипина в течение не менее 36 часов до плановой операции с использованием анестезии на основе фентанила.

Нифедипин может привести к токсическому действию *сульфата магния*, что является причиной нервно-мышечной блокады. Одновременный прием нифедипина и сульфата магния не рекомендуется из-за того, что он опасен и может угрожать жизни пациента.

У пациентов, принимающих *антикоагулянты на основе кумарина*, после добавления нифедипина наблюдали увеличение протромбинового времени. Значимость этого взаимодействия не исследовалась в полной мере.

Нифедипин может изменить бронхиальную реактивность на *метахолин*. Перед неспецифическим бронхопровокационным тестом с применением метахолина нифедипин необходимо отменить (по возможности).

С *теофиллином* – необходимо проверять целесообразность применения теофиллина с

нифедипином, поскольку во время одновременного приема нифедипина с теофиллином может увеличиваться концентрация теофиллина в плазме крови.

С дигоксином – возможно снижение клиренса дигоксина и увеличение его концентрации в плазме крови; рекомендуется контролировать пациента на наличие симптомов передозировки дигоксина и в случае необходимости скорректировать дозу в соответствии с концентрацией дигоксина в плазме крови.

С амиодароном – определенные лекарственные средства, относящиеся к группе блокаторов кальциевых каналов, могут усиливать отрицательный инотропный эффект антиаритмических средств, таких как амиодарон. Однако информация о взаимодействии именно с нифедипином отсутствует.

С хинидином – сообщалось о снижении концентрации хинидина, а при отмене нифедипина – о резком увеличении концентрации хинидина в плазме крови; рекомендуется контролировать концентрацию хинидина в плазме крови и в случае необходимости скорректировать его дозу; также были сообщения об увеличении концентрации нифедипина в плазме крови при их одновременном применении, однако изменений фармакокинетики нифедипина не отмечалось. Учитывая на это, следует тщательно контролировать артериальное давление при включении хинидина в схему терапии нифедипином. В случае необходимости следует снизить дозу нифедипина.

С такролимусом – сообщалось об увеличении концентрации такролимуса в плазме крови в результате его метаболизации через систему цитохрома P450 3A4. Опубликованные данные указывают на то, что в отдельных случаях дозу такролимуса при одновременном применении с нифедипином можно снизить. Рекомендуется контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и в случае необходимости скорректировать его дозу.

При одновременном приеме *винкристина* наблюдается ослабление выведения винкристина, поэтому возможны побочные эффекты, следует рассмотреть необходимость снижения дозы; *С цефалоспоринами* (например цефиксиму) – увеличение биодоступности и уровней цефалоспорина в плазме крови.

Другие виды взаимодействий

Грейпфрутовый сок ингибирует систему цитохрома P450 3A4. Употребление грейпфрутового сока при применении нифедипина приводит к повышению концентрации лекарственного средства в плазме крови и к увеличению продолжительности действия нифедипина вследствие снижения метаболизма при первом прохождении или снижении клиренса. Вследствие этого может усиливаться антигипертензивное действие лекарственного средства. После регулярного употребления грейпфрутового сока этот эффект может длиться в течение по крайней мере 3 дней после последнего употребления сока. Учитывая это, при терапии нифедипином следует избегать употребления грейпфрутов/грейпфрутового сока.

Применение лекарственного средства может привести к получению ложно-повышенных результатов при спектрофотометрическом определении концентрации ванилилминдальной кислоты в моче (однако при применении метода высокоэффективной жидкостной хроматографии этот эффект не наблюдается).

Применение лекарственного средства может привести к получению ложно-положительных результатов при рентгеновском исследовании с использованием бариевого контрастного средства (например, дефекты наполнения интерпретируются как полип).

Особенности применения.

Лекарственное средство можно применять в комбинации с другими гипотензивными средствами. Но следует иметь в виду возможность развития постуральной артериальной гипотензии.

При одновременном применении лекарственного средства и β -адреноблокаторов рекомендуется контролировать состояние пациента, так как при этом возможно более резкое падение артериального давления и ослабление сердечной деятельности.

Лекарственное средство не следует применять пациентам с острым приступом стабильной стенокардии.

Есть ограниченные данные о том, что у пациентов, страдающих эссенциальной гипертензией или хронической стабильной стенокардией, может возникать дозозависимое увеличение вероятности возникновения сердечно-сосудистых осложнений (например, инфаркт миокарда) и случаев смертности. В связи с этим, нифедипин рекомендуется применять для лечения пациентов с эссенциальной гипертензией или хронической стабильной стенокардией, в случаях, если лечение другими средствами не подходит.

Лекарственное средство не следует применять, если возможна связь между предшествующим применением нифедипина и ишемической болью. В течение 1–4 часов после начала приема нифедипина некоторые пациенты жаловались на незначительную ишемическую боль. И хотя не было получено подтверждений синдрома обкрадывания, необходимо прекратить лечение нифедипином пациентов, у которых были обнаружены такие симптомы. У пациентов со стенокардией приступы могут возникать чаще, а их продолжительность и интенсивность могут увеличиваться, особенно в начале лечения.

Нифедипин может замедлять выведение дигоксина. Одновременный прием нифедипина с дигоксином может приводить к увеличению концентрации дигоксина и к возникновению побочных реакций при повышении концентрации лекарственных средств группы сердечных гликозидов.

Лекарственное средство применять с особой осторожностью пациентам с выраженной артериальной гипотензией (систолическое давление ниже 90 мм рт. ст.), выраженной сердечной недостаточностью, тяжелыми нарушениями мозгового кровообращения, сахарным диабетом, нарушением функции печени. Рекомендуется контролировать состояние пациента и в случае необходимости скорректировать дозу нифедипина.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с хронической почечной недостаточностью, находящимся на гемодиализе, при условии злокачественной артериальной гипертензии или гиповолемии, поскольку расширение кровеносных сосудов может вызвать у них значительное снижение артериального давления.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам, которые одновременно принимают ингибиторы системы цитохрома P450 3A4, так как они могут изменять первое прохождение или клиренс нифедипина.

К лекарственным средствам, которые являются слабыми или умеренными ингибиторами системы цитохрома P450 3A4 и могут приводить к увеличению концентрации нифедипина в плазме крови, относятся, например:

- макролидные антибиотики (например эритромицин);
- ингибиторы анти-ВИЧ протеазы (например ритонавир);
- азольные противогрибковые средства (например кетоконазол);
- антидепрессанты нефазодон и флуоксетин;
- хинупристин/дальфопристин;
- вальпроевая кислота;
- циметидин.

Рекомендуется контролировать артериальное давление и в случае необходимости скорректировать дозу нифедипина.

Лекарственное средство применять с осторожностью пациентам с имеющимся сильным сужением желудочно-кишечного тракта из-за возможности возникновения обструкционных симптомов. Описано возникновение обструкционных симптомов при отсутствии в анамнезе нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта. Возможно возникновение безоаров, которые могут требовать хирургического вмешательства.

В единичных случаях были описаны обструкционные симптомы при отсутствии в анамнезе нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта.

Нельзя применять пациентам с подвздошно-кишечным резервуаром (илеостомой после проктоколэктомии).

Вспомогательные вещества

Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать лекарственное средство.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Беременность.

Применение нифедипина противопоказано в период беременности.

Исследования на животных показали эмбриотоксичность, фетотоксичность и тератогенность лекарственного средства, а также негативное влияние на репродуктивную функцию. Нифедипин не следует применять женщинам, которые планируют беременность в ближайшее время.

Результаты соответствующих и хорошо контролируемых исследований касательно безопасности применения лекарственного средства беременным женщинам отсутствуют. Из имеющихся клинических данных специфический пренатальный риск не был установлен. Хотя сообщалось о повышении частоты случаев перинатальной асфиксии, родов путем кесарева

сечения, а также преждевременных родов и внутриутробной задержки роста. Окончательно не ясно, являются ли эти случаи следствием наличия артериальной гипертензии, ее терапии или специфического эффекта применения лекарственного средства. Имеющейся информации недостаточно, чтобы исключить серьезное побочное влияние на плод или новорожденного.

При внутривенном применении блокаторов кальциевых каналов, в том числе нифедипина, для снижения родовой деятельности и/или при одновременном применении агонистов β_2 -адренорецепторов сообщали об остром отеке легких (особенно в случае многоплодной беременности).

При применении нифедипина одновременно с введением магния сульфата необходим тщательный мониторинг артериального давления из-за возможности его значительного снижения, что может повредить матери и плоду.

Кормления грудью.

В период применения лекарственного средства следует прекратить кормление грудью.

Нифедипин проникает в грудное молоко, концентрация нифедипина в грудном молоке почти сравнима с концентрацией в плазме крови матери. Влияние незначительных количеств абсорбированного нифедипина неизвестно.

Фертильность.

В отдельных экспериментах *in vitro* выявлена взаимосвязь между применением блокаторов кальциевых каналов, в частности нифедипина, и обратимыми биохимическими изменениями сперматозоидов, ухудшающих способность последних к оплодотворению. В случае, если попытки оплодотворения *in vitro* оказываются неуспешными, при отсутствии других объяснений, блокаторы кальциевых каналов, в частности нифедипин, могут рассматриваться как возможная причина этого явления.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами.

Проведение терапии с применением этого лекарственного средства требует постоянного медицинского наблюдения. При применении лекарственного средства возможно возникновение побочных реакций; вследствие различных индивидуальных реакций организма на лекарственное средство, влияющих на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами, выполнение действий, требующих положения тела без опоры, нарушается. В большей степени эти предостережения касаются, особенно в начале лечения, периода повышения дозы лекарственного средства, перехода на другое лекарственное средство или употребления алкоголя.

Способ применения и дозы.

Лекарственное средство применять взрослым внутрь. Таблетки принимать в одно и то же время независимо от приема пищи, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (кроме грейпфрутового сока). Прием пищи вместе с таблеткой приводит к замедлению, но не уменьшению всасывания.

Рекомендуемый интервал между приемом лекарственного средства – 12 часов (но не менее 6 часов).

Доза лекарственного средства и длительность курса лечения определяется индивидуально, с учётом степени тяжести заболевания и реакции пациента на лечение.

В зависимости от индивидуальной клинической картины рекомендованную дозу следует повышать постепенно.

Артериальная гипертензия.

Лекарственное средство применять в дозе 20 мг 2 раза в сутки.

Ишемическая болезнь сердца.

Лекарственное средство применять в дозе 20 мг 2 раза в сутки. При необходимости возможно увеличение дозы нифедипина до 60 мг/сутки. Повышать дозу следует постепенно.

Максимальная суточная доза лекарственного средства не должна превышать 80 мг.

Пациенты, которые одновременно применяют ингибиторы или индукторы цитохрома CYP 3A4. При одновременном применении с ингибиторами или индукторами цитохрома CYP 3A4 может потребоваться коррекция дозы или отмена лекарственного средства.

Пациенты с печеночной недостаточностью нуждаются в постоянном наблюдении, может потребоваться снижение дозы лекарственного средства.

Из-за возможности возникновения синдрома рикошета лекарственное средство следует отменять постепенно, особенно в случае применения высоких доз и при длительном лечении.

Таблетки не следует разделять, поскольку в таком случае защита от света, гарантированная защитной оболочкой, больше не обеспечивается.

Дети.

Лекарственное средство не применять детям, так как безопасность и эффективность применения нифедипина детям (в возрасте до 18 лет) не установлена.

Передозировка.

Симптомы острой интоксикации: нарушение сознания вплоть до развития комы, снижение артериального давления, тахикардия/брадикардия, гипергликемия, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок, сопровождающийся отеком легких.

Лечение. Меры по оказанию неотложной помощи в первую очередь следует направить на выведение лекарственного средства из организма и восстановление стабильной гемодинамики. После перорального применения рекомендуется полностью опорожнить желудок, при необходимости – в комбинации с промыванием желудка и тонкого кишечника. Рекомендуется рассмотреть необходимость применения активированного угля. В случаях интоксикации, вызванной лекарственными средствами длительного высвобождения, следует приложить

усилия для как можно более полного выведения лекарственного средства из организма, в том числе из тонкого кишечника, для предотвращения абсорбции действующего вещества. Несмотря на то, что целесообразным считается предположение о пользе позднего применения активированного угля в случае передозировки лекарственных средств пролонгированного действия, следует отметить, что доказательств в подтверждение этого не существует.

При лечении передозировки, представляет угрозу для жизни у взрослых, через час после приема потенциально токсической дозы в качестве альтернативы следует рассмотреть необходимость промывания желудка.

При приеме клинически значимого количества лекарственного средства с медленным выведением следует рассмотреть необходимость применения одной дозы слабительного средства осмотического действия (например, сорбит, лактулоза и сульфат магния) в течение четырех часов при одновременном применении активированного угля.

При применении слабительных средств следует учитывать, что антагонисты кальция приводят к снижению тонуса мышц кишечника вплоть до атонии кишечника. Поскольку для нифедипина характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови и относительно небольшой объем распределения, гемодиализ неэффективен, однако рекомендуется проведение плазмафереза.

В случае возникновения брадикардии рекомендуется применять β -симпатомиметики или атропин. При замедлении сердечного ритма, представляющего угрозу для жизни, рекомендуется применение искусственного водителя ритма. Артериальную гипотензию, возникшую вследствие кардиогенного шока и вазодилатации, можно устранить препаратами кальция (10–20 мл 10 % раствора кальция хлорида или глюконата вводить внутривенно медленно, затем повторить в случае необходимости при условии ЭКГ-мониторинга). Вследствие этого сывороточные уровни кальция могут достичь верхней границы нормы или быть незначительно повышенными. Если введение кальция недостаточно эффективно, целесообразно применение таких симпатомиметиков, как допамин, добутамин, эпинефрин или норадреналин. Дозы этих лекарственных средств подбирать с учетом достигнутого лечебного эффекта. К дополнительному введению жидкости следует подходить очень осторожно, так как при этом повышается опасность перегрузки сердца. Поскольку для нифедипина характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови и относительно небольшой объем распределения, гемодиализ неэффективен, однако рекомендуется проведение плазмафереза.

Пациенты без выраженных симптомов интоксикации должны находиться под наблюдением не менее 4 часов после применения чрезмерной дозы лекарственного средства короткого действия и по меньшей мере 12 часов после применения лекарственного средства пролонгированного действия.

Побочные реакции.

Большинство побочных реакций возникают из-за сосудорасширяющего эффекта нифедипина и, как правило, исчезают после прекращения терапии лекарственным средством.

Со стороны органов зрения: незначительное, временное изменение зрительного восприятия, нарушение зрения, ощущение боли в глазах, чрезмерное слезотечение, амблиопия.

Со стороны респираторной системы, органов грудной клетки и средостения: носовое кровотечение, заложенность носа, диспноэ, отек легких (в случае применения беременным в

качестве токолитического средства), кашель, спастическое состояние бронхиальных мышц вплоть до опасной для жизни одышки, которое проходит после прекращения лечения.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота, рвота, диспепсия, диарея, запор, метеоризм, дискомфорт/боль в пищеварительном тракте, ощущение переполненности желудка, нарушения со стороны желудка, вздутие, отрыжка, отсутствие аппетита, абдоминальная боль, кишечная непроходимость, язва кишечника, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера, безоар, сухость во рту, гиперплазия десен, дисфагия.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: нарушение функции печени, транзиторное повышение активности ферментов печени, желтуха, внутрипеченочный холестаз, повышение уровня γ -глутамилтранспептидазы.

Со стороны почек и мочевыводящей системы: полиурия, дизурия, у больных с почечной недостаточностью – ухудшение функции почек, повышение частоты мочеиспускания, повышение количества суточного выведения мочи, никтурия.

Со стороны обмена веществ, метаболизма: гипергликемия (особенно у больных сахарным диабетом).

Со стороны нервной системы: головная боль, мигрень, головокружение/вертиго, тремор, пар-/ди-/гипестезия, гиперестезия, расстройства сна, бессонница, сонливость.

Со стороны психики: чувство тревожности, изменение настроения, нервозность.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: тахикардия, ощущение сердцебиения, артериальная гипотензия (симптоматическая и ортостатическая), отеки, вазодилатация, гиперемия, коллапс, боль в груди (в том числе типичные приступы стенокардии), инфаркт миокарда, эритромегалия, особенно в начале лечения, потеря сознания.

Со стороны крови и лимфатической системы: изменение показателей формулы крови, анемия, лейкопения, тромбоцитопения (иногда с проявлением пурпуры), тромботическая микроангиопатия, агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, в том числе: высыпания, зуд, крапивница, отёк лица, аллергические отеки/ангионевротический отек (в том числе отек гортани), анафилактические/анафлактоидные реакции.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: высыпания, зуд, крапивница, отёк лица, эритема, болезнь Митчелла, реакции повышенной чувствительности кожи, такие как зуд, экзантема, отеки кожи и слизистых оболочек, эдема или периферическая эдема, не вызванная сердечной недостаточностью или увеличением массы тела, фоточувствительность, фотодерматит, пурпура, эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани: миалгия, артралгия, мышечные судороги, отеки суставов.

Со стороны репродуктивной системы и функции молочных желез: эректильная дисфункция, гинекомастия (у пожилых мужчин).

Общие нарушения: общая слабость, недомогание, повышенная утомляемость, апатия, повышенное потоотделение, озноб, неспецифическая боль, при длительном применении возможна лихорадка.

У пациентов со злокачественной артериальной гипертензией и гиповолемией, находящихся на гемодиализе, может наблюдаться значительное снижение артериального давления вследствие вазодилатации.

Срок годности. 2 года.

Условия хранения.

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка.

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке; по 5 контурных ячейковых упаковок в пачке.

Категория отпуска. По рецепту.

Производитель. ЧАО «Фармацевтическая фирма «Дарница».

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности.

Украина, 02093, г. Киев, ул. Бориспольская, 13.