

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

НІФЕДИПІН (NIFEDIPINE)

Склад:

діюча речовина: ніфедипін;

1 таблетка містить ніфедипіну 10 мг або 20 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, крохмаль картопляний, целюлоза мікрокристалічна, повідон, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), полісорбат 80, титану діоксид (Е 171), поліетиленгліколь 6000, тальк, хіноліновий жовтий (Е 104).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини. Похідні дигідропіридину.

Код АТС С08С А05.

Клінічні характеристики.

Показання.

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

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ніфедипіну або будь-якого компонента препарату;
- підвищена чутливість до інших дигідропіридинів;
- кардіогенний шок;
- аортальний стеноз тяжкого ступеня;
- порфірія;
- стан під час інфаркту міокарда або протягом місяця після нього;
- вторинна профілактика інфаркту міокарда;
- комбінація з рифампіцином (через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі внаслідок індукції ферментів);
- нестабільна стенокардія;
- запальні захворювання кишечника або хвороба Крона.

Спосіб застосування та дози.

Дозу препарату та тривалість курсу лікування встановлює лікар індивідуально з урахуванням ступеня тяжкості захворювання і реакції хворого на лікування.

Залежно від клінічної картини, у кожному окремому випадку основну дозу слід вводити поступово. У пацієнтів з порушеною функцією печінки може виникнути необхідність у ретельному моніторингу її стану, а в тяжких випадках – у зниженні дози.

Для лікування ішемічної хвороби серця рекомендується приймати по 1 (дозування 20 мг) або по 2 (дозування 10 мг) таблетки препарату двічі на добу (40 мг/добу).

Якщо необхідні вищі дози препарату, їх слід підвищувати поступово до максимальної дози – 60 мг/добу.

Для лікування гіпертензії Ніфедипіном рекомендується приймати по 1 (дозування 20 мг) або по 2 (дозування 10 мг) таблетки двічі на добу (40 мг/добу).

При супутньому застосуванні препарату Ніфедипін з інгібіторами С_{YP} 3A4 або індукторами С_{YP} 3A4 може виникнути необхідність у коригуванні дози ніфедипіну або у відміні ніфедипіну.

Через виражений антиішемічний та антигіпертензивний ефект препарату його слід відмінювати поступово, особливо у разі застосування високих доз.

Таблетки слід ковтати, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують незалежно від вживання їжі.

Рекомендується уникати вживання грейпфрутового соку під час прийому препарату.

Рекомендований інтервал між застосуванням таблеток – 12 годин (не менше 6 годин).

Побічні реакції.

Побічні реакції подано за системами органів.

З боку серцевої системи: посилене серцебиття; тахікардія; на початку терапії у пацієнтів, хворих на стенокардію, можливе збільшення частоти, тривалості нападів або зростання тяжкості симптомів випадки безсимптомної ішемії міокарда, загострення наявної ішемії міокарда, порушення серцевої провідності, біль у грудях (стенокардія).

З боку системи крові та лімфатичної системи: зміна показників формули крові, тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, апластична анемія; агранулоцитоз.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, підвищена втомлюваність, слабкість; парестезія, підвищена збудливість, порушення сну (безсоння, сонливість, неспокійний сон), порушення рівноваги, депресія; тремтіння, розлад координації рухів, відчуття небезпеки, дизестезія, мігрень, втрата свідомості.

З боку органів зору: тимчасова сліпота при максимальній концентрації ніфедипіну у сироватці крові, тимчасова ішемія сітківки, надмірне слюзовиділення (лакримація), зменшення гостроти зору, біль в очах.

З боку органів слуху та внутрішнього вуха: дзвін у вухах.

З боку дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння: диспное; носова кровотеча; інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель та закладеність носа; ангіоневротичний набряк.

З боку шлунково-кишкового тракту: запор; діарея, нудота, біль у животі, сухість у ротовій порожнині, метеоризм; блювання, гіпертрофія ясен, відрижка, випорожнення чорного кольору, печія, порушення смаку, дисфагія, кишкова непрохідність, виразка кишечника, недостатність гастроезофагеального сфінктера.

З боку нирок та сечовивідних шляхів: поліурія, ніктурія, гематурія, дизурія.

З боку шкіри та підшкірних тканин: висипання, свербіж, почервоніння, еритема щік (почервоніння обличчя); кропив'янка, надмірне потовиділення, озноб, пурпура; у випадках тривалого застосування ніфедипіну можлива гіперплазія ясен, що цілком минає після відміни препарату; оксикодермальний некроліз, синдром Стівенса–Джонсона, ексфоліативний дерматит, поліморфна еритема, реакція фоточутливості, алопеція.

З боку імунної системи: алергічні реакції, ангіоневротичний набряк, свербіж, кропив'янка, висипання; анафілактична/анафілактоїдна реакція.

З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини: болі у спині, міалгія, набряки суглобів, подагра, артралгія, артрит з наявністю позитивних антиядерних антитіл; м'язові судоми.

З боку метаболізму та травлення: гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет), збільшення маси тіла, безоар.

З боку судинної системи: набряк ступень, щиколоток чи гомілок, вазодилатація, артеріальна гіпотензія, симптоматична гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів: холестаза; токсико-алергічний гепатит, жовтяниця, транзиторне підвищення активності ферментів печінки.

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

Загальні порушення: погане самопочуття, гарячка, неспецифічний біль.

Психічні розлади: депресія, параноїдальний синдром, тривога, зниження лібідо.

Передозування.

Симптоми: головний біль, гіперемія обличчя, пролонгована системна гіпотензія, відсутність пульсу на периферичних артеріях. У тяжких випадках спостерігаються тахікардія або брадикардія, порушення функції синусового вузла, уповільнення атріовентрикулярної провідності, гіперглікемія, метаболічний ацидоз і гіпоксія, колапс із втратою свідомості та кардіогенний шок, що супроводжується набряком легенів, порушення свідомості аж до коми.

Лікування. Заходи для надання невідкладної допомоги в першу чергу повинні бути спрямовані на виведення препарату з організму та відновлення стабільної гемодинаміки. У хворих необхідно постійно контролювати функції серцево-судинної та дихальної систем, рівні цукру та електролітів (калій, кальцій) у плазмі крові, добовий діурез і об'єм крові, що циркулює. Можливо введення препаратів кальцію. Якщо введення кальцію недостатньо ефективне, доцільним є застосування таких симптоматиків, як допамін або норадреналін, для стабілізації артеріального тиску. Дози цих препаратів підбирають з урахуванням досягнутого лікувального ефекту. Брадикардію можна усунути застосуванням бета-симпатоміметиків. При уповільненні серцевого ритму, що загрожує життю, рекомендується застосування штучного водія ритму. До додаткового введення рідини слід підходити дуже обережно, оскільки при цьому підвищується небезпека перевантаження 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.

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Ніфедипін протипоказаний для застосування у період вагітності терміном до 20-го тижня.

Застосування ніфедипіну у період вагітності після 20-го тижня потребує ретельного індивідуального аналізу ризику користі і має розглядатися тільки якщо всі інші варіанти лікування неможливі або були неефективними.

Необхідно проводити ретельний моніторинг артеріального тиску при призначенні ніфедипіну з магнію сульфатом внутрішньовенно, оскільки існує імовірність різкого зниження артеріального тиску, що може бути загрозливим для жінки та плода.

Ніфедипін проникає у грудне молоко. Оскільки немає даних про вплив ніфедипіну на немовлят, необхідно припинити годування груддю перед початком застосування ніфедипіну.

Діти.

Препарат не застосовують дітям (до 18 років).

Особливі заходи безпеки.

З обережністю призначають препарат при дуже низькому артеріальному тиску (тяжка артеріальна гіпотензія з показниками систолічного артеріального тиску нижче 90 мм рт. ст.), а також при вираженій слабкості серцевої діяльності (декомпенсованій серцевій недостатності).

При вираженій артеріальній гіпотензії (систолічний тиск нижче 90 мм рт. ст.), тяжких порушеннях мозкового кровообігу, вираженій серцевій недостатності, тяжкому аортальному стенозі, цукровому діабеті, порушеннях функцій печінки та нирок Ніфедипін можна застосовувати лише за умов постійного клінічного нагляду, уникаючи призначення високих доз препарату.

Пацієнтам літнього віку (після 60 років) препарат дозують з великою обережністю.

Особливості застосування.

Слід з особливою обережністю призначати Ніфедипін пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, а також хворим на злоякісну гіпотензію або з гіповолемією (зменшення об'єму крові, що циркулює), оскільки розширення кровоносних судин може спричинити у них значне зниження артеріального тиску.

При терапії коронарного ангіоспазму в постінфарктному періоді лікування Ніфедипін слід розпочинати приблизно через 3-4 тижні після інфаркту міокарда і лише за умов стабілізації коронарного кровообігу.

Грейпфрутовий сік пригнічує метаболізм ніфедипіну, що спричиняє підвищення концентрації останнього в плазмі крові та посилення гіпотензивної дії препарату. Застосування ніфедипіну може призвести до отримання хибно підвищених результатів при спектрофотометричному визначенні концентрації ванілін-мигдальної кислоти у сечі (проте при застосуванні методу високоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

Необхідно бути обережним при застосуванні препарату пацієнтам із сильним звуженням шлунково-кишкового тракту через можливе 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.

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

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

Пацієнти з порушеною функцією 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, наприклад:

- ☐ макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин);
- ☐ інгібітори анти-BIL протеази (наприклад ритонавір);
- ☐ азольні антимікотики (наприклад кетоконазол);
- ☐ антидепресанти нефазодон та флуоксетин;
- ☐ хінупристин/далфопристин;
- ☐ вальпроєва кислота;
- ☐ циметидин.

При супутньому застосуванні ніфедипіну 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 розглядатись як можлива причина цього явища.

Препарат не слід застосовувати, якщо є імовірність зв'язку між попереднім застосуванням ніфедипіну та ішемічним болем. 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 стенокардії. Застосування ніфедипіну хворим на цукровий діабет може потребувати корекції лікування.

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

При застосуванні препарату не рекомендується керувати транспортними засобами та працювати з іншими потенційно небезпечними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, діуретичних засобів, нітрогліцерину та ізосорбїду пролонгованої дії необхідно враховувати можливість синергічної дії ніфедипіну.

Дигоксин

Ніфедипін може підвищувати концентрації дигоксину у плазмі крові. Слід контролювати концентрації дигоксину у плазмі крові та регулювати дози на початку лікування ніфедипіном у разі підвищення дози та припинення лікування ніфедипіном.

Сульфат магнію

Ніфедипін може посилювати токсичну дію сульфату магнію, що призводить до нейром'язової блокади. Одночасне застосування ніфедипіну та сульфату магнію є небезпечним і може загрожувати життю пацієнта, тому застосовувати ці препарати разом не рекомендується.

Циметидин

Одночасне застосування ніфедипіну та циметидину може призвести до збільшення концентрації ніфедипіну у сироватці крові та посилення гіпотензивного ефекту ніфедипіну. Циметидин пригнічує активність цитохромного ізоферменту CYP3A4. Пацієнтам, які вже приймають циметидин, ніфедипін слід застосовувати з обережністю і поступовим збільшенням дози.

Хінупристин, далфопристин можуть збільшувати плазматичний рівень ніфедипіну.

Фенітоїн, карбамазепін

Застосування ніфедипіну може призвести до збільшення концентрації карбамазепіну та фенітоїну у сироватці крові. Пацієнтам, які вже приймають ніфедипін та фенітоїн чи карбамазепін одночасно, необхідно перебувати під постійним наглядом лікаря. У разі появи ознак токсичності або збільшення концентрації карбамазепіну та фенітоїну у сироватці крові слід зменшити дозу цих препаратів.

Хінідин

Ніфедипін може спричинити зменшення концентрації хінідину у сироватці крові, тоді як хінідин може підвищувати чутливість пацієнта до дії ніфедипіну. Якщо пацієнту, який уже приймає хінідин, розпочали лікування ніфедипіном, слід звернути увагу на небажані ефекти ніфедипіну. Необхідно контролювати рівень хінідину у сироватці крові перед початком лікування та у разі припинення лікування ніфедипіном; також слід регулювати дозу хінідину.

Теофілін

Під час одночасного застосування ніфедипіну і теофіліну концентрація останнього у плазмі крові може підвищуватися, знижуватися або залишатися без змін. Рекомендується контролювати концентрацію теофіліну у плазмі крові та, у разі потреби, регулювати його дозу.

Рифампіцин

Одночасне застосування рифампіцину і ніфедипіну може супроводжуватися зниженням концентрації ніфедипіну у плазмі крові та, як наслідок, зменшенням його терапевтичного ефекту. У разі появи нападів стенокардії або підвищеного артеріального тиску під час одночасного застосування ніфедипіну та рифампіцину дозу ніфедипіну слід збільшити.

Дилтіазем послаблює розчинення ніфедипіну, що може зумовлювати зменшення дози.

Вінкристин

При одночасному прийомі вінкристину спостерігається ослаблення виведення вінкристину.

Цефалоспорин

При одночасному застосуванні ніфедипіну та цефалоспорину відбувається збільшення рівня цефалоспорину в плазмі.

Ітраконазол, еритроміцин, кларитроміцин

Одночасне застосування ніфедипіну та ітраконазолу(а також з іншими азольними антимікотичними засобами, еритроміцином і кларитроміцином, які уповільнюють дію цитохромного ізоферменту CYP3A4) може призвести до збільшення концентрації ніфедипіну у сироватці крові та посилення його дії. При появі побічних ефектів ніфедипіну необхідно зменшити його дозу (якщо це можливо) або припинити застосування антимікотичного засобу.

Циклоспорин, ритонавір або саквінавір

Концентрація ніфедипіну у сироватці крові та його дія можуть також посилюватися при одночасному застосуванні ніфедипіну, циклоспорину, ритонавіру або саквінавіру (ці препарати уповільнюють дію цитохромного ізоферменту CYP3A4). При появі побічних ефектів ніфедипіну необхідно зменшити його дозу.

Такролімус

У пацієнтів з трансплантатом печінки, які одночасно отримували такролімус та ніфедипін, спостерігалася підвищення концентрації такролімусу у сироватці крові (такролімус метаболізується за допомогою цитохрому CYP3A4). Значущість та клінічні наслідки цієї взаємодії не досліджувалися.

Фентаніл

У пацієнтів, які застосовують ніфедипін, фентаніл може викликати артеріальну гіпотензію. Принаймні за 36 годин до проведення планової операції із застосуванням фентанілового наркозу необхідно припинити застосування ніфедипіну.

Антикоагулянти на зразок кумарину

У пацієнтів, які застосовують антикоагулянти на зразок кумарину, спостерігалася збільшення протромбінового часу після введення ніфедипіну. Значущість цієї взаємодії не була повністю досліджена.

Метахолін

Ніфедипін може змінювати відповідну реакцію бронхів на метахолін. Лікування ніфедипіном слід припинити до проведення неспецифічного бронхопровокаційного тесту з метахоліном (у разі можливості).

Досвід застосування кальцієвого антагоніста німодипіну свідчить, що для ніфедипіну не виключені такі взаємодії: карбамазепін, фенобарбітал – зниження плазмових рівнів ніфедипіну; при одночасному прийомі макролідів (зокрема еритроміцину), флуоксетину, нефазодону, вальпроєвої кислоти – зростання плазмових рівнів ніфедипіну.

Інгібітори анти-BІЛ протеази

Клінічні дослідження вивчення потенціалу взаємодії між ніфедипіном та деякими інгібіторами ВІЛ-протеази (наприклад ритонавіром) не проводилися. Препарати цього класу, як відомо, інгібують систему цитохрому Р450 3А4. Крім того, ці препарати інгібують *in vitro* опосередкований цитохромом Р450 3А4 метаболізм ніфедипіну. При застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити істотного збільшення його плазмової концентрації через зниження метаболізму першого проходження і зниження виведення з організму.

Азольні антимікотики

Дослідження взаємодії між ніфедипіном і деякими антимікотичними препаратами азольної групи (наприклад кетоконазолом) ще не проводилося. Препарати цього класу інгібують систему цитохрому Р450 3А4. При пероральному застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити істотного збільшення його системної біодоступності через зниження метаболізму першого проходження.

Антигіпертензивні препарати

Одночасне застосування ніфедипіну та інших антигіпертензивних препаратів, наведених нижче, може призвести до збільшення антигіпертензивного ефекту:

- ☐ діуретики;
- ☐ β-адреноблокатори (також можливе виникнення серцевого нападу в окремих випадках);
- ☐ інгібітори АПФ;
- ☐ антагоністи ангіотензинових рецепторів;
- ☐ інші антагоністи кальцію;
- ☐ α-адреноблокатори;
- ☐ інгібітори ФДЕ-5;
- ☐ α-метилдофа.

Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік може збільшувати концентрацію ніфедипіну у сироватці крові та посилювати його гіпотензивний ефект і частоту вазодилаторних побічних ефектів.

Інші види взаємодії

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Селективний блокатор кальцієвих каналів, похідне дигідропіридину. Гальмує надходження кальцію у кардіоміоцити та клітини гладкої мускулатури судин. Має антиангінальний та антигіпертензивний ефекти. Знижує тонус гладкої мускулатури судин. Розширює коронарні та периферичні артерії, знижує загальний периферичний судинний опір, артеріальний тиск та незначною мірою – скоротливість міокарда, зменшує післянавантаження та потребу міокарда в 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 скороминуца рефлекторна тахікардія і збільшення серцевого викиду, які не компенсують вазодилатацію, спричинену препаратом. Ніфедипін посилює виведення з організму натрію та води. При синдромі Рейно препарат може запобігати або послаблювати спазм судин кінцівок.

Фармакокінетика. При прийомі внутрішньо ніфедипін швидко і майже повністю (більше 90 %) абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Біодоступність – майже 50 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 1-3 години після прийому. Період напіввиведення – 2-5 годин. Виводиться в основному із сечею у вигляді неактивних метаболітів. Час настання клінічного ефекту: 20 хв – при пероральному прийомі, 5 хв – при сублінгвальному. Тривалість клінічного ефекту – 4-6 годин.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки круглої форми, вкриті оболонкою, жовтого кольору, верхня і нижня поверхні яких опуклі. На розламі при розгляданні під лупою видно ядро, оточене одним суцільним шаром.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 5 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ПрАТ «Технолог».

Місцезнаходження. Україна, 20300, Черкаська обл., м. Умань, вул. Мануїльського, 8.