

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 антагоністи кальцію з переважаючим впливом на судини. Похідні дигідропіридину. Код АТХ С08С А05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ніфедипін – діюча речовина препарату – селективний блокатор кальцієвих каналів, похідне дигідропіридину. Має антиангінальний та антигіпертензивний ефекти. Гальмує надходження кальцію у кардіоміоцити та клітини гладенької мускулатури судин. Знижує тонус гладенької 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 препарату. Ніфедипін посилює виведення з організму натрію та рідини. При синдромі Рейно препарат 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 (Т_{max}) у плазмі крові досягається через 1-3 години після прийому.

Ніфедипін метаболізується у стінці кишечника та у печінці через систему цитохрому Р450 3А4. Метаболіти не проявляють фармакологічної активності. Виділяється з організму у вигляді метаболітів переважно нирками та близько 5-15 % – через кишечник із жовчю. Слідові кількості незміненої речовини (менше 0,1 %) виявлялися у сечі.

Період напіввиведення (Т_{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 препарату; кардіогенний шок; аортальний стеноз тяжкого ступеня; нестабільна стенокардія; гострий інфаркт міокарда (протягом перших 4 тижнів); ілеостома; колостома; застосування у комбінації з рифампіцином (через неможливість досягти ефективної концентрації ніфедипіну у плазмі крові).

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 препарати, що інгібують або індують цю систему ферментів, можуть змінювати «перше проходження» (після перорального застосування) або кліренс ніфедипіну.

При одночасному застосуванні препарату з іншими лікарськими засобами можливі наступні взаємодії:

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

з наступними інгібіторами системи цитохрому P450 3A4: макролідні антибіотики, інгібітори ВІЛ-протеази, азольні антимікотичні засоби, флуоксетин, нефазодон, вальпроєва кислота – клінічних досліджень взаємодії даних лікарських засобів та ніфедипіну не проводилося. Відомо, що препарати цього класу інгібують опосередкований цитохромом P450 3A4 метаболізм ніфедипіну, тому при одночасному застосуванні не можна виключити збільшення концентрації останнього у плазмі крові; рекомендується проводити моніторинг артеріального тиску і у разі необхідності – зниження дози ніфедипіну;

з рифампіцином – внаслідок індукції цитохрому P450 3A4 значно знижується біодоступність та ефективність ніфедипіну; одночасне застосування препаратів протипоказане;

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

з наступними індукторами системи цитохрому P450 3A4: карбамазепін, фенобарбітал – клінічних досліджень взаємодії вищезгаданих лікарських засобів та ніфедипіну не проводилося. Відомо, що обидва препарати 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 збільшення його концентрації у плазмі крові;

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

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;

з хінідином – повідомлялося про зниження концентрації хінідину, а при відміні ніфедипіну – про різке збільшення концентрації хінідину у плазмі крові; рекомендується проводити моніторинг концентрації хінідину у плазмі крові і у разі необхідності – скоригувати його дозу; також деякі автори повідомляли про збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові при їх одночасному застосуванні;

з *такролімусом* – повідомлялося про збільшення концентрації такролімусу у плазмі крові; рекомендується проводити моніторинг концентрації такролімусу у плазмі крові і у разі необхідності – скоригувати його дозу.

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

Особливості застосування.

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

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

Препарат не слід застосовувати пацієнтам із гострим нападом стабільної стенокардії.

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

Препарат застосовувати з обережністю пацієнтам із вираженою артеріальною гіпотензією (систоличний 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.

Препарат застосовувати з особливою обережністю пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, за умов злоякісної артеріальної гіпертензії або гіповолемії, оскільки розширення кровонесних судин може спричинити у них значне зниження артеріального тиску.

Препарат застосовувати з обережністю пацієнтам, які одночасно приймають інгібітори системи цитохрому P450 3A4. Рекомендується контролювати артеріальний тиск і у разі необхідності – скоригувати дозу ніфедипіну.

Препарат 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.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дослідження на тваринах показали ембріотоксичність, фетотоксичність та тератогенність препарату.

Результати відповідних і добре контрольованих досліджень застосування препарату вагітним жінкам відсутні. Повідомлялося про підвищення частоти випадків перинатальної асфіксії, пологів шляхом кесаревого розтину, а також передчасних пологів та внутрішньоутробної затримки росту. Остаточо не з'ясовано, чи є ці повідомлення наслідком наявності артеріальної гіпертензії, її терапії або специфічного ефекту застосування препарату. Наявної інформації недостатньо, щоб виключити серйозні побічні ефекти на плід або новонароджених дітей.

Застосування ніфедипіну протипоказане у період вагітності до 20-го тижня. Застосування ніфедипіну у період вагітності після 20-го тижня потребує ретельної оцінки співвідношення ризик/користь. Питання щодо терапії препаратом слід розглядати тільки у випадку відсутності альтернативних шляхів лікування. 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.

Ніфедипін проникає у грудне молоко. На період застосування препарату слід припинити годування груддю.

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

При застосуванні препарату можливе виникнення побічних реакцій, що впливають на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами, особливо на початку лікування або при переході на інший препарат.

Спосіб застосування та дози.

Препарат 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). Рекомендований інтервал між застосуванням препарату – 12 годин (але не менше 6 годин).

Доза препарату і тривалість курсу лікування визначається індивідуально з урахуванням ступеня тяжкості захворювання та реакції пацієнта на лікування.

Артеріальна гіпертензія.

Препарат застосовувати у дозі 20 мг 2 рази на добу.

Ішемічна хвороба серця.

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

Пацієнти, які одночасно застосовують інгібітори або індуктори цитохрому CYP 3A4. При одночасному застосуванні з інгібіторами або індукторами цитохрому CYP 3A4 може знадобитися корекція дози або відміна препарату.

Препарат слід відмінити поступово, особливо у разі застосування високих доз.

Діти.

Препарат не застосовувати дітям.

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 препарату з організму та відновлення стабільної гемодинаміки. Після перорального застосування рекомендується повністю випорожнити шлунок, у разі необхідності – у комбінації з промиванням шлунка та тонкого кишечника. У разі виникнення брадикардії рекомендується застосовувати бета-симпатоміметики. 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). 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 або норадреналін. Дози цих препаратів 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.

Побічні реакції.

З боку системи крові та лімфатичної системи: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія (іноді з проявом пурпури), агранулоцитоз.

З боку нервової системи та психіки: головний біль, мігрень, запаморочення/вертиго, тремор, пар-/ди-/гіпестезія, розлади сну, сонливість, відчуття тривожності.

З боку органів зору: порушення зору, відчуття болю в очах.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття, артеріальна гіпотензія, набряки, вазодилатація, гіперемія, колапс, біль у грудях (у тому числі типові напади стенокардії), втрата свідомості.

З боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння: носова кровотеча, закладеність носа, диспное.

З боку травного тракту: нудота, блювання, диспепсія, діарея, запор, метеоризм, дискомфорт/біль у травному тракті, абдомінальний біль, кишкова непрохідність, виразка кишечника, недостатність гастроєзофагеального сфінктера, безоар, сухість у роті, гіперплазія ясен, дисфагія.

З боку гепатобіліарної системи: транзиторне підвищення активності ферментів печінки, жовтяниця, холестаза.

З боку обміну речовин та метаболізму: гіперглікемія.

З боку сечовивідної системи: поліурія, дизурія, у хворих із нирковою недостатністю – погіршення функції нирок.

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

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

З боку імунної системи, шкіри та підшкірної клітковини: реакції гіперчутливості, у тому числі: висипання, свербіж, кропив'янка, алергічні набряки/ангіоневротичний набряк (у тому числі набряк гортані), анафілактичні/анафілактоїдні реакції; еритема, фоточутливість, пурпура, ексfolіативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Інші: нездужання, підвищена втомлюваність, 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 у 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.