

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
НІФЕКАРД[®] XL
(NIFECARD[®] XL)

Склад:

діюча речовина: nifedipine;

1 таблетка містить ніфедипіну 30 мг або 60 мг;

допоміжні речовини: повідон, натрію лаурилсульфат, гіпромелоза (гідроксипропілметилцелюлоза), Людипрес[®] (суміш лактози моногідрату, повідону і кросповідону), тальк, магнію стеарат, гіпромелози (гідроксипропілметилцелюлози) фталат, триетилцитрат, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь (макрогол 400), титану діоксид (E 171), заліза оксид жовтий (E 172);

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група.

Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини; похідні дигідропіридину.

Код АТС C08C A05.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, хронічної стабільної стенокардії (стенокардії напруження).

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ніфедипіну або до допоміжних речовин. Кардіогенний шок або тяжка артеріальна гіпотензія різної етіології, гострий інфаркт міокарда (протягом перших 4-х тижнів), клінічно значущий стеноз аорти з порушенням гемодинаміки, обструктивна кардіоміопатія, встановлені небажані ефекти дигідропіридинових антагоністів кальцієвих каналів, порфірія. У комбінації з рифампіцином через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну в плазмі крові внаслідок індукції ферментів. Період вагітності і годування груддю. Дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Дозу препарату і тривалість курсу лікування лікар встановлює індивідуально.

Залежно від клінічної картини у кожному окремому випадку підбір дози здійснюється поступово, з інтервалом 7-14 днів. Рекомендована доза Ніфедарду[®] XL для дорослих для лікування ішемічної хвороби серця, хронічної стабільної стенокардії, артеріальної гіпертензії становить 30 мг або 60 мг на добу одноразово. Лікування рекомендується розпочинати з 30 мг ніфедипіну на добу. Залежно від тяжкості захворювання та індивідуальної реакції пацієнта дозу ніфедипіну можна поступово збільшити до максимальної – 90 мг 1 раз на добу.

У пацієнтів із порушеною функцією печінки може виникнути необхідність у ретельному моніторингу її стану, а у тяжких випадках – у зниженні дози.

Таблетки слід ковтати, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини, незалежно від вживання їжі. Рекомендується уникати вживання грейпфрутового соку разом з препаратом.

Таблетки не можна подрібнювати або розжовувати.

Супутне застосування препарату з інгібіторами або індукторами системи цитохрому P450 3A4 може зумовити необхідність адаптувати дозу ніфедипіну або відмінити прийом препарату.

При необхідності відміни препарату дозу поступово зменшують до повної відміни.

Побічні реакції.

З боку імунної системи: алергічний/ангіоневротичний набряк (включаючи набряк гортані), свербіж, кропив'янка, висипання, анафілактична/анафілактоїдна реакція.

Психічні розлади: розлади сну, тривожність.

З боку нервової системи: головний біль (особливо на початку лікування), астенія, вертиго, мігрень, запаморочення, тремор, парестезія, дизестезія, судоми у руках і ногах.

З боку органа зору: порушення зору, рідко – амбліопія.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, відчуття серцебиття, гіперемія обличчя та інших частин тіла, артеріальна гіпотензія, втрата свідомості, набряк гомілок, вазодилатація. Рідко мали місце колапс, біль у грудях (у тому числі типові напади стенокардії). Ці побічні реакції потребували негайної відміни препарату.

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

З боку травного тракту: запор, епігастральний або абдомінальний біль, нудота, блювання, диспепсія, метеоризм, сухість у роті, гіперплазія ясен, безоар, дисфагія, кишкова непрохідність, виразка кишечника, діарея.

Гепатобіліарні розлади: транзиторне підвищення активності ферментів печінки, холестаза, рідко – жовтяниця.

З боку шкіри: еритема, еритромелалгія, зуд, екзантема, набряк шкіри та слизових оболонок (ангіоедема), рясне потовиділення, рідко – системні реакції, ексfolіативний дерматит.

З боку скелетно-м'язової системи: м'язові судоми, артралгія, міалгія.

З боку системи кровотворення: рідко – анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, дуже рідко – агранулоцитоз, гіперглікемія.

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

З боку репродуктивної системи: еректильна дисфункція, рідко – гінекомастія (у літніх чоловіків).

Загальні порушення: відчуття нездужання, втомлюваність, неспецифічний біль, гарячка.

Порушення метаболізму: гіперглікемія.

Передозування.

Симптоми: порушення свідомості до коми, падіння артеріального тиску, тахікардія/брадикардія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок, що супроводжується набряком легенів.

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

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

Виведення препарату з організму має бути якомога повним, включаючи тонкий кишечник, особливо у випадках інтоксикації препаратами ніфедипіну з уповільненим вивільненням, щоб запобігти абсорбції діючої речовини.

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

Брадикардію можна усунути β-симпатоміметиками. При уповільненні серцевого ритму, що загрожує життю, рекомендується застосування штучного водія ритму.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо безпеки та ефективності застосування препарату у вагітних жінок відсутні, тому не рекомендується застосовувати Ніфедкард® XL у період вагітності.

Ніфедипін екскретується у грудне молоко, тому у період годування груддю застосування препарату Ніфедкард® XL слід припинити.

Діти.

Ніфедипін не слід призначати дітям, оскільки ефективність і безпека застосування для цієї категорії пацієнтів не встановлені.

Особливості застосування.

Ніфедкард® XL з обережністю слід застосовувати пацієнтам із вираженою артеріальною гіпотензією. Якщо систолічний артеріальний тиск нижче 90 мм рт. ст., лікування ніфедипіном не слід розпочинати або необхідно припинити.

Обережність необхідна для пацієнтів із тяжким аортальним стенозом і проявами серцевої недостатності, обумовленої порушеннями систолічної функції або лівого шлуночка. Застосування антагоністів кальцієвих каналів не рекомендується пацієнтам із фракцією викиду лівого шлуночка нижче 30 %.

Ніфедкард® XL не слід застосовувати при наявності кардіогенного шоку та стенокардії у стані спокою (оскільки він може прискорити інфаркт міокарда).

У пацієнтів, в яких може виникнути тяжка обструктивна ішемічна хвороба серця (навіть у поодиноких випадках) після прийому ніфедипіну підвищувалася частота, серйозність і тривалість епізодів стенокардії. У таких випадках терапію ніфедипіном слід припинити. Пацієнтам із нестабільною стенокардією ніфедипін не рекомендується (будь-яка форма).

Для пацієнтів із тяжкою печінковою недостатністю необхідний ретельний контроль. У деяких випадках необхідно знизити дозу.

Слід з особливою обережністю призначати ніфедипін пацієнтам зі злоякісною артеріальною гіпертензією і гіповолемією, які перебувають на гемодіалізі, оскільки вазодилатація може призводити до значного зниження артеріального тиску.

Необхідна обережність при застосуванні ніфедипіну пацієнтам із наявним сильним звуженням травного тракту через можливість виникнення обструкційних симптомів. Дуже рідко можуть виникати безоари, які можуть потребувати хірургічного втручання.

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

Ніфедипін не можна застосовувати пацієнтам із ілеостомією після проктоколектомії.

Застосування препарату Ніфедкард® XL 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, тому препарати, які інгібують або індують цю систему ферментів, можуть впливати на швидкість метаболізму ніфедипіну.

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

При супутньому застосуванні Ніфедкарду® XL з цими препаратами необхідно контролювати артеріальний тиск і, при необхідності, слід 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 погіршує спроможність останніх

до запліднення.

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

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

До з'ясування індивідуальної реакції на препарат рекомендується дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом або роботі зі складними механізмами, особливо на початку лікування.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, які впливають на ефективність ніфедипіну.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, тому препарати, які інгібують або індують цю систему ферментів, можуть змінювати швидкість метаболізму або кліренс ніфедипіну. При застосуванні ніфедипіну разом із нижченаведеними препаратами слід враховувати ступінь і тривалість взаємодії.

Рифампіцин

Рифампіцин значно індукує систему цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні з рифампіцином біодоступність ніфедипіну значно знижується, і, таким чином, його ефективність послаблюється. Зважаючи на це, застосування комбінації ніфедипіну з рифампіцином протипоказане. При одночасному застосуванні нижченаведених слабких або помірних інгібіторів системи цитохрому P450 3A4 необхідно контролювати артеріальний тиск і, при необхідності, слід розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Макролідні антибіотики (наприклад, еритроміцин)

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

Азитроміцин, який належить до класу макролідних антибіотиків, не інгібує CYP3A4.

Інгібітори анти-VІІІ-протеази (наприклад, ритонавір)

Відомо, що препарати цього класу інгібують систему цитохрому P450 3A4. При застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити значного збільшення його концентрації у плазмі крові внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні та зниження виведення з організму.

Азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол)

Відомо, що препарати цього класу інгібують систему цитохрому P450 3A4. При пероральному застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити значного збільшення системної біодоступності ніфедипіну внаслідок зниження метаболізму при першому проходженні.

Флуоксетин

Флуоксетин інгібує *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм ніфедипіну. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові.

Нефазодон

Нефазодон інгібує *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм інших препаратів. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові.

Хінупристин/дальфопристин

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

Вальпроєва кислота

Вальпроєва кислота збільшує концентрацію у плазмі крові німодипіну, структурно подібного до ніфедипіну блокатора кальцієвих каналів. Зважаючи на це, не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові.

Циметидин

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

Цизаприд

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

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

Фенітоїн індукує систему цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні з фенітоїном біодоступність ніфедипіну знижується, а ефективність дії послаблюється. Карбамазепін і фенobarбітал знижують концентрації у плазмі крові німодипіну, структурно подібного до ніфедипіну блокатора кальцієвих каналів. Зважаючи на це, не можна виключити зниження концентрації ніфедипіну в плазмі крові та зменшення ефективності його дії.

Антигіпертензивні препарати

Ніфедипін може збільшувати антигіпертензивний ефект діуретиків, β -блокаторів, АПФ-інгібіторів, антагоністів АТ1-рецепторів ангіотензину II та інших кальцієвих антагоністів, α -адренергічних блокаторів, ФДЕ5-інгібіторів, α -метилдопи.

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

Дигоксин

При одночасному застосуванні ніфедипіну та дигоксину може знижуватися кліренс дигоксину та збільшуватися його концентрація у плазмі крові. Зважаючи на це, пацієнта необхідно контролювати на наявність симптомів передозування дигоксином і, при необхідності, слід знизити дозу глікозиду.

Хінідин

При одночасному застосуванні ніфедипіну та хінідину в окремих випадках спостерігалось зниження рівня хінідину, а при відміні ніфедипіну – раптове збільшення концентрації хінідину в плазмі крові. Зважаючи на це, при одночасному застосуванні або відміні ніфедипіну рекомендується проводити моніторинг концентрації хінідину в плазмі крові та, при необхідності, коригувати дозу хінідину. Були повідомлення про збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові при одночасному застосуванні обох препаратів, тому слід ретельно контролювати артеріальний тиск при включенні хінідину в схему терапії ніфедипіном та знизити дозу ніфедипіну при необхідності.

Такролімус

Відомо, що такролімус метаболізується через систему цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні обох препаратів слід проводити моніторинг концентрації такролімусу в плазмі крові і, при необхідності, слід розглянути питання про зниження дози такролімусу.

Ділтiazем – зменшує деградацію ніфедипіну, тому при сумісному застосуванні бажано зменшити дозу ніфедипіну.

Цефалоспори́ни – при сумісному застосуванні підвищується рівень цефалоспоринів в плазмі крові.

Вінкристин – зменшує екскрецію вінкристину, тому при сумісному застосуванні з ніфедипіном дозу вінкристину необхідно зменшити.

Грейпфрутовий сік

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

3 днів після останнього вживання соку. Зважаючи на це, при терапії ніфедипіном слід уникати вживання грейпфрутів/грейпфрутового соку.

Застосування ніфедипіну може призвести до отримання хибнопідвищених результатів при спектрофотометричному визначенні концентрації ваніліл-мигдалевої кислоти у сечі (проте при

застосуванні методу високоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

Фармакологічні властивості.*Фармакодинаміка.*

Ніфедипін являє собою кальцієвий антагоніст 1,4-дигідропіридинового типу. Механізм його дії полягає у гальмуванні трансмембранного надходження іонів кальцію у м'язеві клітини артеріальних судин та міокарда.

Ніфедипін знижує тонус гладкої мускулатури артеріол, тим самим зменшуючи підвищений опір периферичних судин, що призводить до зниження артеріального тиску. До того ж препарат також помірно збільшує виведення натрію та води з організму.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо ніфедипін майже повністю абсорбується. Приблизно 94-99 % введеної дози зв'язується з білками плазми крові. Біодоступність ніфедипіну становить приблизно 86 %. Ніфедипін® XL забезпечує контрольоване збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі крові за рахунок його поступового вивільнення. Концентрація активного інгредієнта досягає платових значень через 6 годин після прийому першої дози і підтримується зі незначними коливаннями протягом 24 годин.

Період напіввиведення ніфедипіну з плазми крові становить приблизно 2 години. 60-80 % прийнятої дози виводиться нирками у вигляді неактивних метаболітів, приблизно 15 % екскретується з жовчю і фекаліями.

Кумуляція для ніфедипіну не характерна. У незначній кількості ніфедипін проникає через гематоенцефалічний бар'єр, а також потрапляє у грудне молоко.

Фармацевтичні характеристики.**Основні фізико-хімічні властивості:**

таблетки по 30 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричневатого кольору, з маркуванням «NDP 30» з одного боку;

таблетки по 60 мг: круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, коричневатого кольору, з маркуванням «NDP 60» з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 (3 – 10) блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Лек фармацевтична компанія д.д., Словенія, підприємство компанії Сандоз.

Місцезнаходження.

1526 Любляна, Веровшкова, 57, Словенія.