

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

## **НІФЕКАРД® XL** **(NIFECARD® XL)**

### **Склад:**

*діюча речовина:* ніфедипін;

1 таблетка містить ніфедипіну 30 мг або 60 мг;

*допоміжні речовини:* повідон, натрію лаурилсульфат, гіпромелоза, Людипрес® (суміш лактози моногідрату, повідону і кросповідону), тальк, магнію стеарат, гіпромелози фталат, триетилцитрат, гідроксипропілцелюлоза, поліетиленгліколь (макрогол 400), титану діоксид (Е 171), заліза оксид жовтий (Е 172).

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

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

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

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

### **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ніфедипін є антагоністом кальцію 1,4-дигідропіридинового типу. Антагоністи кальцію зменшують надходження іонів кальцію через «повільні» кальцієві канали всередину клітин. Ніфедипін діє головним чином на гладкі м'язи коронарних та периферичних артерій, що знаходяться під тиском. Цей ефект призводить до розширення судин та нормалізації артеріального тиску. У терапевтичних дозах ніфедипін практично не проявляє безпосереднього впливу на міокард.

Ніфедипін сприяє розширенню коронарних артерій та зниженню периферичного судинного опору, що призводить до покращення кровообігу.

На початку проведення терапії із застосуванням антагоністів кальцію можливе рефлекторне підвищення частоти серцевих скорочень та хвилинного об'єму. Однак цього підвищення недостатньо для компенсації розширення судин.

У разі довготривалої терапії із застосуванням ніфедипіну частота серцевих скорочень та хвилинний об'єм повертаються до попередніх значень.

Значно виражене зниження артеріального тиску при застосуванні ніфедипіну спостерігається у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

*Фармакокінетика.*

Після перорального застосування ніфедипін майже повністю абсорбується. Біодоступність ніфедипіну становить приблизно 86 %. 92-98 % ніфедипіну зв'язується з білками плазми крові. Ніфедипін® XL забезпечує контрольоване збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові за рахунок його поступового вивільнення. Концентрація активного інгредієнта досягає стабільних значень через 6 годин після прийому першої дози і підтримується з незначними коливаннями протягом 24 годин.

Ніфедипін майже повністю метаболізується у печінці, в основному за рахунок окисних процесів, метаболіти неактивні.

Період напіввиведення ніфедипіну з плазми крові – від 2 до 5 годин (традиційні лікарські форми). 60-80 % прийнятої дози виводиться нирками у вигляді неактивних метаболітів, приблизно 15 % екскретується з жовчю і фекаліями.

При порушенні функції нирок не відзначалося суттєвих змін у фармакокінетиці діючої речовини.

При порушенні функції печінки загальний кліренс знижується. У разі необхідності у тяжких випадках слід зменшити дозу препарату.

## **Клінічні характеристики.**

### **Показання.**

Лікування есенціальної артеріальної гіпертензії.

### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якого іншого компонента препарату;
- кардіогенний шок;
- супутній прийом рифампіцину (через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі крові внаслідок індукції ферментів);
- нестабільна стенокардія;
- гострий інфаркт міокарда (протягом перших 4 тижнів);
- аортальний стеноз високого ступеня;
- ілеостома або колостома.

### **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 з нижченаведеними препаратами слід враховувати ступінь і тривалість взаємодії.

**Рифампіцин.** Рифампіцин значно індукуює 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 у разі 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 імовірність збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові при одночасному застосуванні обох препаратів.

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

**Інгібітори анти-VІІІ-протеази (наприклад, ампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір).**

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 швидкості 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 у 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 у плазмі крові.

**Хінупристин/дальфопристин.** Одночасне застосування хінупристину/дальфопристину і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну у 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 у плазмі крові.

**Циметидин/ранітидин.** Внаслідок інгібування цитохрому P450 3A4 циметидин/ранітидин підвищує концентрації ніфедипіну у плазмі крові та може посилювати антигіпертензивний ефект.

*Трициклічні антидепресанти, судинорозширювальні засоби.* У разі комбінації ніфедипіну з трициклічними антидепресантами, судинорозширювальними засобами відбувається можливе посилення гіпотензивного ефекту.

#### Додаткові дослідження.

*Цизаприд.* Одночасне застосування цизаприду і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну у 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. При одночасному застосуванні обох препаратів необхідно контролювати клінічну відповідь на терапію ніфедипіном і, у разі необхідності, розглянути питання про підвищення дози ніфедипіну. У разі підвищення дози ніфедипіну під час одночасного застосування обох препаратів, при відміні фенітоїну слід розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

Карбамазепін і фенobarбітал знижують концентрацію у плазмі крові німодипіну, структурно подібного до ніфедипіну блокатора кальцієвих каналів. Зважаючи на це, не можна виключити зниження концентрації ніфедипіну у плазмі крові та зменшення ефективності його дії.

*Дилтіазем* послаблює біотрансформацію ніфедипіну, що може зумовлювати зменшення дози.

#### Вплив ніфедипіну на інші препарати.

*Антигіпертензивні препарати.* Ніфедипін може збільшувати антигіпертензивний ефект діуретиків,  $\beta$ -блокаторів, АПФ-інгібіторів, антагоністів АТ1-рецепторів ангіотензину II та інших кальцієвих антагоністів,  $\alpha$ -адренергічних блокаторів, ФДЕ5-інгібіторів,  $\alpha$ -метилдопи, магнію сульфату.

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

У пацієнтів, які лікуються ніфедипіном, *фентаніл* може спричинити артеріальну гіпотензію. Слід утриматися від прийому ніфедипіну щонайменше протягом 36 годин до планової операції із застосуванням 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, оскільки він є небезпечним і може загрожувати життю пацієнта.

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

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

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

*Дигоксин, теофілін.* При одночасному застосуванні ніфедипіну з теофіліном або дигоксином може зрости їх концентрація у сироватці крові. Рекомендується контролювати концентрацію теофіліну або дигоксину в сироватці крові та у разі необхідності відкоригувати дозу.

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

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

*Цефалоспорины.* При сумісному застосуванні підвищується рівень цефалоспоринів у плазмі крові.

*Вінкрисдин.* Зменшується екскреція вінкристину, тому при сумісному застосуванні з ніфедипіном дозу вінкристину необхідно зменшити.

#### Інші види взаємодій.

*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 зниження кліренсу. Внаслідок цього може посилюватися антигіпертензивна дія препарату. Після регулярного вживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати упродовж принаймні 3 днів після останнього вживання соку. Зважаючи на це, при терапії ніфедипіном слід уникати вживання грейпфрутів/грейпфрутового соку. Застосування ніфедипіну може призвести до отримання хибно-підвищених результатів при спектрофотометричному визначенні концентрації ванілілмигдалевої кислоти в сечі (проте при застосуванні методу високоефективної рідинної хроматографії цей ефект не спостерігається).

### **Особливості застосування.**

При вираженій артеріальній гіпотензії (систолический тиск нижче 90 мм рт. ст.), вираженій серцевій недостатності препарат слід застосовувати з обережністю.

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 індують 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 у плазмі крові, належать:

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

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

Необхідна обережність при застосуванні препарату пацієнтам з наявним сильним звуженням шлунково-кишкового 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 шлунково-кишкового тракту.

Препарат не можна застосовувати пацієнтам з ілеостомією (після проктоколектомії).

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

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

Лікарські засоби з діючою речовиною ніфедипін не слід застосовувати пацієнтам з гострим нападом стабільної стенокардії.

Застосування ніфедипіну хворим на цукровий діабет може потребувати корекції лікування.

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

Препарат містить лактозу, тому пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат. Грейпфрутовий сік гальмує метаболізм ніфедипіну, що призводить до підвищення його концентрації у плазмі крові.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

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 про терапію препаратом слід розглядати тільки у разі, коли всі інші тактики лікування або не показані, або виявилися неефективними. Результати відповідних і добре контрольованих досліджень застосування препарату вагітним жінкам відсутні.

Дослідження на тваринах показали ембріотоксичність, фетотоксичність та тератогенність препарату. При застосуванні препарату одночасно з внутрішньовенним введенням магнію сульфату необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску через можливість його значного зниження, що може зашкодити матері та плоду.

Ніфедипін проникає у грудне молоко, тому годування груддю при застосуванні препарату слід припинити. В окремих експериментах щодо запліднення *in vitro* було виявлено, що антагоністи кальцію, зокрема ніфедипін, можуть призводити до оборотних біохімічних змін у сперматозоїдах, що може погіршити їх функцію. У разі невдалих спроб запліднення в умовах *in vitro* при відсутності інших причин антагоністи кальцію, такі як ніфедипін, можуть розглядатися як можлива причина цього явища.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.* Проведення терапії із застосуванням ніфедипіну вимагає постійного медичного нагляду. Внаслідок індивідуальної реакції організму на препарат здатність керувати автотранспортом або іншими механізмами, виконання дій, що потребують положення тіла без опори, порушується. Більшою мірою ці застереження стосуються початку терапії, періоду збільшення дози препарату, переходу на інший препарат.

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

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

Звичайна початкова та підтримуюча доза препарату становить 30 мг ніфедипіну 1 раз на добу. Залежно від тяжкості захворювання та індивідуальної реакції пацієнта дозу ніфедипіну можна поступово збільшити до 60 мг 1 раз на добу. Тривалість лікування визначає лікар.

Таблетки слід приймати в один і той самий час, незалежно від вживання їжі, запиваючи достатньою кількістю рідини (наприклад, 1 склянкою води). 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.

Терапію із застосуванням препарату слід припиняти поступово, особливо у випадках прийому препарату у високих дозах.

### **Додаткова інформація щодо окремих груп пацієнтів.**

*Пацієнтам літнього віку* може знадобитися корекція дози ніфедипіну.

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

*Пацієнти з тяжкими цереброваскулярними захворюваннями* повинні отримувати низькі дози.

*Пацієнтам з порушенням функцій нирок* немає необхідності в корекції дози (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

### ***Діти.***

Препарат не застосовувати дітям.

### ***Передозування.***

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

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

Після перорального застосування рекомендується повністю випорожнити шлунок, якщо необхідно, у комбінації з промиванням тонкого кишечника. У разі інтоксикації, спричиненої препаратами тривалого вивільнення, слід докласти зусиль до якомога повнішого виведення препарату з організму, у тому числі з тонкого кишечника, для запобігання абсорбції діючої речовини.

При застосуванні проносних засобів слід враховувати, що антагоністи кальцію призводять до зниження тону мускулатури кишечника, аж до атонії кишечника. Оскільки для ніфедипіну характерний високий ступінь зв'язування з білками плазми крові та відносно невеликий об'єм розподілу, гемодіаліз неефективний, проте рекомендується проведення плазмаферезу.

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

Артеріальну гіпотензію, що виникла внаслідок кардіогенного шоку і вазодилатації, можна усувати препаратами кальцію (10-20 мл 10 % розчину кальцію хлориду або глюконату ввести внутрішньовенно повільно, у разі необхідності повторити). Унаслідок цього сироваткові рівні кальцію можуть досягти верхньої межі норми або бути дещо підвищеними. Якщо введення кальцію недостатньо ефективне, доцільним є застосування допаміну, добутаміну, адреналіну або норадреналіну. Дози цих препаратів визначати з урахуванням досягнутого лікувального ефекту. До додаткового введення рідини слід підходити дуже обережно, оскільки при цьому підвищується небезпека перенавантаження серця.

### ***Побічні реакції.***

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

*З боку імунної системи:* нечасто – алергічні реакції, алергічний набряк (включаючи набряк гортані), набряк обличчя, свербіж, кропив'янка, висипання; дуже рідко – анафілактична/анафілактоїдна реакція, ангіоедема.

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

*З боку нервової системи:* часто – головний біль; нечасто – запаморочення, мігрень, вертиго, тремор; рідко – парестезія, дизестезія, гіпестезія, сонливість.

*З боку психіки:* нечасто – тривожність, розлади сну, зміна настрою, нервозність.

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

*З боку серцево-судинної системи:* часто – набряки, вазодилатація, припливи; нечасто – тахікардія, стенокардія, втрата свідомості, артеріальна гіпотензія, симптоматична гіпотензія, ортостатична гіпотензія; дуже рідко – інфаркт міокарда, біль у грудях, еритромелалгія, особливо на початку лікування. У пацієнтів зі злоякісною гіпертензією та гіповолемією, які перебувають на гемодіалізі, може спостерігатися значне зниження артеріального тиску внаслідок вазодилатації.

*З боку дихальної системи:* нечасто – носова кровотеча, закладеність носа, диспное, кашель, спастичний стан бронхіальних м'язів, аж до небезпечної для життя задишки, який минає після припинення лікування.

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

*З боку гепатобіліарної системи:* нечасто – транзиторне підвищення активності трансаміназ; дуже рідко – жовтяниця, холестаза.

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* нечасто – еритема, хвороба Мітчела, реакції підвищеної чутливості шкіри, такі як свербіж, екзантема, набряки шкіри та слизових оболонок, підвищене потовиділення, кропив'янка, фотодерматит, пурпура, токсичний епідермальний некроліз, ексфоліативний дерматит, реакція фоточутливості.

*З боку опорно-рухової системи:* нечасто – м'язові судоми, набряк суглобів; дуже рідко – міалгія, артралгія.

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

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:* нечасто – еректильна дисфункція; рідко – оборотна гінекомастія (симптоми минають після припинення прийому ніфедипіну).

*Загальні розлади:* підвищена втомлюваність, відчуття нездужання, гарячка, неспецифічний біль.

***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 (10 ± 3) блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

Лек Фармацевтична компанія д. д., Словенія/Lek Pharmaceuticals d. d., Slovenia.

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

Веровшкова 57, Любляна 1526, Словенія/Verovska 57, 1526 Ljubljana, Slovenia.