

# ІНСТРУКЦІЯ

## для медичного застосування препарату

### НІТРЕСАН (NITRESAN®)

#### **Склад:**

*діюча речовина:* нітрендипін;

1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нітрендипіну;

*допоміжні речовини:*

лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, делюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, повідон, натрію докузат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

#### **Фармакотерапевтична група.**

Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини

Код АТС С08С А08.

#### **Клінічні характеристики.**

##### ***Показання.***

Лікування есенціальної гіпертензії.

##### ***Протипоказання.***

- Підвищена чутливість до нітрендипіну або до іншого антагоніста кальцію 1,4-дигідропіридинового ряду або до будь-якого допоміжного компонента препарату;
- кардіогенний шок;
- тяжкий ступінь стенозу аортального клапана;
- нестабільна стенокардія;
- гострий інфаркт міокарда, що відбувся протягом попередніх 4-х тижнів.

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

Призначають дорослим внутрішньовранці після їди. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи достатньою кількістю води (наприклад склянкою).

Категорично забороняється запивати грейпфрутовим соком.

Діюча речовина нітрендипін чутлива до світла, тому таблетки слід виймати з блістера тільки перед застосуванням.

### Нігресан 10 мг

1 таблетка препарату Нігресан 10 мг два рази на добу (вранці та ввечері), що становить 20 мг нітрендипіну на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску лікар під час лікування може збільшити добову дозу вдвічі і призначати прийом 2-х таблеток два рази на добу, що еквівалентно добовій дозі 40 мг.

### Нігресан 20 мг

1 таблетка препарату Нігресан 20 мг один раз на добу (вранці), що становить 20 мг нітрендипіну на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску лікар під час лікування може збільшити добову дозу вдвічі і призначати прийом 1 таблетки 20 мг два рази на добу, що еквівалентно добовій дозі 40 мг.

Максимальна добова доза – 40 мг.

Дозу і кількість прийомів встановлює лікар індивідуально. З метою досягнення максимального терапевтичного ефекту рекомендується індивідуальне дозування препарату залежно від стану пацієнта, його реакції на препарат і переносимості. Тривалість лікування визначається клінічним станом хворого.

### Хворі літнього віку та пацієнти з порушеннями функції печінки

Метаболізм нітрендипіну може сповільнюватись, що призводить до небажаного зниження артеріального тиску. Оскільки терапевтичний ефект препарату може бути посилений і/або продовжений, рекомендується розпочинати лікування з нижчих доз (10 мг нітрендипіну на добу) під ретельним наглядом лікаря.

У випадках значного зниження артеріального тиску навіть при застосуванні низьких доз необхідно змінити лікування.

### Порушення функції нирок

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості не потрібно спеціального коригування доз.

### ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, що зустрічаються при застосуванні нітрендипіну, систематизовані за класами органів і систем та за частотою їх виникнення:

дуже часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), рідко ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ), дуже рідко ( $< 1/10000$ ), включаючи поодинокі випадки.

#### *З боку серцево-судинної системи:*

дуже часто – периферичні набряки (особливо на початку лікування); часто – на початку лікування можливі напади стенокардії або збільшення частоти, тривалості та тяжкості нападів стенокардії у пацієнтів, які страждають цим захворюванням; відчуття серцебиття, тахікардія; нечасто – артеріальна гіпотензія; рідко – лейкоцитокластичний васкуліт; дуже рідко – інфаркт міокарда.

#### *З боку системи крові та лімфатичної системи:*

дуже рідко – лейкоцитопенія, агранулоцитоз. Склад периферичної крові нормалізувався після припинення прийому препарату.

#### *З боку нервової системи:*

дуже часто – головний біль (особливо на початку лікування, звичай слабовиражений і швидкоминучий); нечасто – парестезія, запаморочення, втомлюваність, тремор, знервованість.

#### *З боку органів зору:*

нечасто – порушення зору, затуманення зору.

#### *З боку органів слуху і вестибулярного апарата:*

нечасто – запаморочення.

#### *З боку дихальної системи:*

нечасто – задишка.

#### *З боку травної системи:*

нечасто – нудота, блювання, біль у животі, діарея, запор;

дуже рідко – гіперплазія ясен.

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

нечасто – позиви до сечовипускання; поліурія.

*З боку шкіри:*

дуже часто – припливи жару (особливо на початку лікування, звичай швидкоминучі);

нечасто – реакції гіперчутливості (свербіж, кропив'янка, висипання, фотосенсибілізація);

дуже рідко – ексфоліативний дерматит, ангіоедема.

*З боку кістково-м'язової системи:*

нечасто – артралгія; міалгія.

*З боку репродуктивної системи та молочних залоз:*

дуже рідко – фертильна дисфункція, гінекомастія, менорагія.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:*

рідко – порушення функції печінки, підвищення рівня окремих лабораторних показників (незначне або помірне збільшення трансаміназ).

*Інше:*

нечасто – збільшення маси тіла, підвищена пітливість; дуже рідко – гарячка.

### ***Передозування.***

*Симптоми гострої інтоксикації.*

Припливи жару, головний біль, артеріальна гіпотензія (колапс кровообігу), зміна частоти серцевих скорочень (тахікардія або брадикардія).

*Лікування.*

Необхідно вивести препарат з організму: промити шлунково-кишковий тракт, застосувати активоване вугілля. Проводити ретельний нагляд за станом життєво важливих функцій пацієнта. При значному зниженні артеріального тиску необхідно прийняти дофамін і норадреналін. Слід звернути увагу на можливі негативні впливи катехоламінів (особливо щодо порушень серцевого ритму).

При брадикардії: внутрішньовенне введення атропіну або орципреналіну (аналогічно як при лікуванні інтоксикації іншими блокаторами кальцієвих каналів).

Можливе повторне внутрішньовенне введення 10 мл 10 % кальцію глюконату або 10 % кальцію хлориду зподальшою інфузією кальцію (необхідно при цьому не допустити можливого розвитку гіперкальціємії). В таких випадках також ефективні катехоламіни, але в значно вищих дозах. Подальше лікування симптоматичне.

Нітрендипін не піддається діалізу, тому гемоперфузія та плазмаферез не будуть ефективні.

### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

*Вагітність.*

Препарат протипоказаний у період вагітності.

*Період годування груддю.*

Нітрендипін проникає у грудне молоко. У разі необхідності застосування препарату слід припинити годування груддю.

### ***Діти.***

Препарат не застосовують дітям у зв'язку з відсутністю даних щодо ефекту його впливу та безпечного застосування.

### ***Особливості застосування.***

У пацієнтів із тяжкими порушеннями функції печінки ефективність нітрєндипіну може бути посилена і/або продовжена. У таких випадках лікування необхідно розпочинати з нижчої дози, і пацієнт під час терапії повинен бути під ретельним наглядом лікаря.

У випадках декомпєнсованої серцевої недостатності, а також при синдромі слабкості синусового вузла (sick-sinus-синдром), при відсутності кардіостимуляційного забезпечення, необхідна особлива увага до стану пацієнта і ретельний моніторинг серцевої діяльності при застосуванні препарату Нітрєсан.

*Пацієнтам літнього віку слід бути особливо обережними при застосуванні підвищених доз препарату.*

Препарат містить лактозу як допоміжну речовину, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатності лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

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

На початку лікування або при застосуванні підвищених доз, або при комбінованій терапії з іншими антигіпертензивними засобами, або при одночасному застосуванні алкоголю рекомендовано утримуватись від керування автотранспортом та від потенційно небезпечних видів діяльності, що потребують підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій, оскільки зі зниженням артеріального тиску може зменшитись рівень уваги.

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Нітрєндипін метаболізується ферментативною системою цитохрому P450 3A4, що знаходиться у слизовій оболонці кишечника та печінці. Лікарські засоби, що пригнічують або стимулюють цю ферментативну систему, можуть модифікувати ефект першого проходження через печінку (first-pass-ефект) або кліренс нітрєндипіну.

#### **Бета-блокатори і/або інші антигіпертензивні засоби**

Антигіпертензивний ефект нітрєндипіну може посилюватися бета-блокаторами і/або іншими антигіпертензивними препаратами.

#### **Діуретики (сечогінні засоби)**

Одночасне застосування діуретиків може призвести до збільшення екскреції натрію із сечею.

#### **Міорелаксація**

Тривалість і інтенсивність взаємодії таких міорелаксантів, як панкуроній або векуроній, може бути підвищена у пацієнтів, які приймають нітрєндипін.

#### **Циметидин, ранітидин**

Циметидин і ранітидин можуть спричинити збільшення концентрації нітрєндипіну у плазмі, посилюючи ефект нітрєндипіну.

#### **Дигоксин**

При одночасному застосуванні можливе підвищення рівня дигоксину у плазмі крові та поява симптомів передозування. У разі необхідності призначення такої комбінації пацієнти повинні бути під постійним контролем лікаря, який може проводити відповідне корегування доз дигоксину.

#### **Рифампіцин**

Рифампіцин значно стимулює ферментативну систему цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування рифампіцину і нітрєндипіну може спричинити значне зменшення біодоступності нітрєндипіну (а також інших дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів) і ослабити його антигіпертензивний ефект.

### Грейпфрутовий сік

Грейпфрутовий сік пригнічує окиснювальний метаболізм нітрендипіну. Одночасне застосування з препаратом може спричинити підвищення рівня нітрендипіну в плазмі, що супроводжується посиленням антигіпертензивного ефекту нітрендипіну.

При регулярному застосуванні грейпфрутового соку ефект може проявлятися навіть через 3 доби після останнього прийому нітрендипіну.

### Теоретично можливі комбінації

#### Фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін

Детальних досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та протисудомними препаратами не проводилось. Проте відомо, що фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін є потенційними індукторами ферментативної системи цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування цих засобів та засобів, близьких за своєю структурою до нітрендипіну, значно зменшувало їх біодоступність. На основі цих припущень слід чекати клінічного зменшення біодоступності нітрендипіну і як наслідок – зменшення ефекту нітрендипіну. Якщо доза нітрендипіну в зв'язку з одночасним застосуванням із фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном була збільшена, то після припинення застосування цих протисудомних засобів дозу нітрендипіну знову слід зменшити.

#### Кетоконазол, ітраконазол, флуконазол

Спеціальних досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та кетоконазолом, ітраконазолом, флуконазолом не проводилось. Відомо, що ці засоби інгібують ферментативну систему цитохрому P450 3A4. Описані взаємодії цих засобів з іншими дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів. Тому при одночасному пероральному застосуванні з нітрендипіном не виключене значне збільшення біодоступності нітрендипіну в результаті його метаболізму при first-pass-ефекті.

У разі необхідності призначення такої комбінації з нітрендипіном пацієнти повинні бути під постійним контролем лікаря, який може проводити відповідне корегування доз нітрендипіну після контролю артеріального тиску.

#### Нефазодон

Дотепер контрольованих досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та нефазодоном не проводилось. Цейантидепресант є потужним інгібітором цитохрому P450 3A4. Тому при одночасному пероральному застосуванні з нітрендипіном не виключене значне збільшення нітрендипіну у плазмі крові.

#### Вальпроєва кислота

Дотепер контрольованих досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та вальпроєвою кислотою не проводилось. Оскільки відомо, що одночасне застосування з вальпроєвою кислотою структурно подібного аналога німодипіну в результаті ферментативного інгібування призводило до збільшення його концентрації у плазмі та збільшення ефективності, то не виключене збільшення ефективності нітрендипіну при одночасному застосуванні з вальпроєвою кислотою.

#### Еритроміцин, тролеандоміцин, кларитроміцин, рокситроміцин

Дотепер не проводилось досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та вказаними макролідними антибіотиками. Як відомо, ці антибіотики інгібують ферментативну систему цитохрому P450 3A4, яка метаболізує інші препарати із подібною структурою. Тому не виключена можливість збільшення концентрації нітрендипіну у плазмі при одночасному застосуванні із макролідними антибіотиками.

#### Ампренавір, атазанавір, ритонавір, індинавір, нелфінавір, саквінавір

Детальних досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та інгібіторами протеазине проводилось. Препарати цього типу були описані як потужні інгібітори ферментативної системи цитохрому P450 3A4. Тому не виключена можливість збільшення концентрації нітрендипіну у плазмі при одночасному застосуванні з інгібіторами протеази.

#### Квінупристин/дальфопристин

Дослідження, які проводилися з іншим блокаторм кальцієвих каналів – ніфедипіномпоказали, що при одночасному застосуванні квінупристину /дальфопристину можливе збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі. Враховуючи даний факт, при одночасному застосуванні квінупристину /дальфопристину з нітрендипіном рекомендується постійний контроль артеріального тиску пацієнта і, при необхідності, своєчасне зменшення дози нітрендипіну.

### **Фармакологічні властивості.**

#### *Фармакодинаміка.*

Нітрендипін є селективним блокаторм кальцієвих каналів 1,4-дигідропіридинового типу з переважною дією на периферичні кровеносні судини, антагоніст кальцію. Виявляє фармакологічні ефекти: гіпотензивний рахунок вибіркової дилатації периферичних судин, антиангінальний, нефропротекторний, судинорозширювальний. Механізм антигіпертензивної дії пов'язаний із пригніченням надходження іонів кальцію через клітинні мембрани гладком'язових клітин стінок кровеносних судин. Шляхом зниження внутрішньоклітинної концентрації кальцію в клітинах нітрендипін знижує скоротливість м'язів судин, розширюючи периферичні артерії; знижує загальний периферичний опір та патологічно підвищений артеріальний тиск. Нітрендипін виявляє помірний натрійуретичний ефект, особливо на початку лікування.

#### *Фармакокінетика.*

#### Абсорбція

При пероральному застосуванні нітрендипін швидко і повністю всмоктується у шлунково-кишковому тракті. Ступінь абсорбції – 88 %. Біологічний напівперіод абсорбції становить від 30 до 60 хвилин. Максимальна концентрація у плазмі крові ( $C_{max}$ ) досягається через 1-3 години після застосування препарату. Середня  $C_{max}$  становить приблизно 6,1-19 мкг/л. Враховуючи значний вплив «першого проходження» через печінку (first-pass ефект), системна біодоступністьнітрендипіну становить 20 – 30 %.

#### Розподіл

96-98 % нітрендипіну зв'язується з білками плазми крові (альбуміном) і тому не підлягаєдіалізу. Нітрендипін не можна вивести за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу. У стаціонарній фазі об'єм розподілу нітрендипіну становить дб-9 л/кг маси тіла.

#### Метаболізм/елімінація

При пероральному застосуванні нітрендипін значно метаболізуєтьсявже при «першому проходженні» через печінку (firstpass-ефект) і майже повністю метаболізується в результаті процесів окиснення у печінці утворенням неактивних метаболітів. Близько 77 % виводиться з організму нирками, менше 0,1 % – у незміненому вигляді, решта – у вигляді метаболітівіз жовчю та калом

Періоднапіввиведення нітрендипіну з плазми крові становить приблизно 8-12 годин.

Кумуляції активної діючої речовини або його метаболітів в організмі після досягнення стабільного стану не виявляється.

Оскільки нітрендипін, головним чином, біотрансформується шляхом метаболічних трансформацій у печінці, в пацієнтів із хронічними захворюваннями печінки його виведення з організму проходить значно повільніше:біологічний період напіввиведення уповільнюється в 2 - 3 рази.

Корекція дози для пацієнтів з порушенням функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості не потрібна.

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

таблетки по 10 мг: жовті плоскі таблетки з рискою з одного боку і тисненням «10» з другого боку, діаметром близько 7 мм;

таблетки по 20 мг: жовті плоскі таблетки з рискою з одного боку і тисненням «20» з другого боку, діаметром близько 7 мм.

*Термін придатності.* 4 роки.

**Умови зберігання.**

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

**Упаковка.**

Таблетки по 10 мг: 10 таблеток у блістері, 2 або 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

Таблетки по 20 мг: 10 таблеток у блістері, 2 або 3 або 6 блістерів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.т. PRO.MED.CS Praha a.s.

**Місцезнаходження.**

Телчска 1, 140 00 Прага 4, Чеська Республіка/

Telccka 1, 140 00 Praha 4, Czech Republic