

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

НІКАРДІЯ® РЕТАРД (NICARDIA® RETARD)

Склад:

діюча речовина: ніфедипін;

1 таблетка містить ніфедипіну 20 мг;

допоміжні речовини: гіпромелоза, целюлоза мікрокристалічна, лактоза, моногідрат, кальцію гідрофосфат, дигідрат, крохмаль кукурудзяний, магнію стеарат, Табкот ТС Оранжевий 2115.

Лікарська форма. Таблетки, вкриті оболонкою, пролонгованої дії

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на серцево-судинну систему. Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини

Код АТС С08С А05.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Хронічна стабільна стенокардія;
- артеріальна гіпертензія у вигляді монотерапії або у поєднанні з іншими антигіпертензивними препаратами.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до ніфедипіну або до інших компонентів препарату;
- гострий період інфаркту міокарда;
- вторинна профілактика інфаркту міокарда;
- підвищена чутливість до гідропіридинових препаратів;
- кардіогенний шок;
- виражена артеріальна гіпотензія (систолический тиск нижче 90 мм рт.ст.);
- нестабільна стенокардія;
- хронічна серцева недостатність;
- виражений аортальний стеноз;
- ідіопатичний гіпертрофічний субаортальний стеноз;
- застосування у комбінації з рифампіцином;
- вагітність або період годування груддю;
- дитячий вік.

Спосіб застосування та дози.

Режим дозування встановлюється індивідуально, залежно від ступеня тяжкості захворювання і реакції хворого на терапію, що проводиться.

Початкова доза – 1 таблетка (20 мг) двічі на добу. При необхідності дозу препарату можна збільшити до 2 таблеток (40 мг) двічі на добу. Максимальна добова доза – 60 мг. Таблетки Нікардія Ретард слід вживати під час або після приймання їжі, не розжовуючи, з невеликою кількістю води.

Залежно від клінічної картини, у кожному окремому випадку дозу слід вводити і підвищувати поступово. Внаслідок вираженого антишемічного та антигіпертензивного ефекту ніфедипін слід відмінити поступово, особливо у разі застосування високих доз.

Дозу слід зменшити пацієнтам літнього віку або хворим, які отримують комбіновану антиангінальну або гіпотензивну терапію, а також хворим на цироз печінки.

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

Побічні реакції.

З боку центральної нервової системи: головний біль, мігрень, запаморочення, підвищена втомлюваність, тривожність, астения, порушення сну, сонливість, підвищена збудливість. Після тривалого перорального застосування у високих дозах можуть виникнути парестезії в кінцівках, тремор, екстрапірамідні (паркінсоновські) порушення (атаксія, маскоподібне обличчя, човгаюча хода, негнучкість суглобів рук та ніг, тремор рук і пальців, утруднення ковтання); рідко – розлади зору, депресія.

З боку серцево-судинної системи: тахікардія, підсилене серцебиття, аритмія, периферичні набряки, надмірна вазодилатація (асимптоматичне зниження артеріального тиску, припливи, гіперемія шкіри обличчя та тулуба, відчуття жару, відчуття печіння), надмірне підвищення артеріального тиску (рідко), синкопе, розвиток або загострення серцевої недостатності (у більшості випадків загострення уже існуючої серцевої недостатності). У деяких пацієнтів, особливо у таких, що мають тяжкі обструктивні порушення коронарних артерій, на початку лікування, або у випадку збільшення дози може виникнути напад стенокардії, навіть інфаркт міокарда (потребує відміни препарату), втрата свідомості (колапс).

З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у епігастральній ділянці, сухість у роті, зниження апетиту, диспепсія (нудота, діарея або запор), блювання, метеоризм; рідко – гіперплазія ясен (кровоточивість, біль, набряк ясен); при тривалому застосуванні – порушення функції печінки (внутрішньопечінковий холестаза, підвищення активності печінкових трансаміназ).

З боку сечовидільної системи: збільшення об'єму добового діурезу (поліурія), дизурія, догрішення функції нирок (у пацієнтів з нирковою недостатністю).

З боку опорно-рухового апарату: рідко – артралгія, м'язові судоми, набряк суглобів, міалгія.

З боку кровотворної системи: анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія, тромбоцитопенічна пурпура, асимптоматичний агранулоцитоз.

Алергічні реакції: рідко – свербіж, висипання, кропив'янка, екзантема, еритема, ексфоліативний дерматит; рідко – ядуха, аутоімунний гепатит, алергічний набряк (ангіонабряк, у т.ч. набряк гортані), анафілактична /анафілактоїдна реакція, фотосенсибілізація.

Інші: озноб, жар, закладеність носу, носова кровотеча, погане самопочуття, неспецифічний біль, підвищення температури; рідко – розлади зору (скороминуча втрата зору включно), гінекомастія (проявляється у пацієнтів літнього віку, але повністю зникає після припинення прийому лікарського засобу), галакторея, гіперглікемія, набряк легень, затруднене дихання, кашель, дихання зі свистом, вертиго, мігрень, диспное, збільшення маси тіла, еректильна дисфункція.

Передозування. Симптоми: головний біль, запаморочення, нудота, гіперемія шкіри обличчя, периферична вазодилатація з тривалим та вираженим зниженням артеріального тиску, аритмія, інгібування функції синусового вузла, брадикардія, брадиаритмія, тахікардія, колапс, гіперглікемія, розлади свідомості аж до коми, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок з набряком легень. Симптоми можуть з'явитися лише через 3-4 години після прийому надмірної дози.

Лікування: заходи щодо надання невідкладної допомоги слід спрямувати на виведення препарату з організму та відновлення стабільної гемодинаміки. Рекомендується промивання шлунку у комбінації з промиванням кишечника (для запобігання абсорбції діючої речовини), застосування сорбентів.

Антидот – препарати кальцію призначають у випадку виникнення гіпотензії (10-20 мл 10% розчину кальцію хлориду або кальцію глюконату вводять внутрішньовенно повільно).

У випадку значного зниження артеріального тиску необхідно ввести внутрішньовенно допамін або добутамін (дози цих препаратів добираються з урахуванням досягнутого лікувального ефекту), у випадку розладу провідності – атропін, ізопреналін або застосувати електрокардіостимулятор.

Якщо розвинулась серцева недостатність, необхідне внутрішньовенне введення строфантину.

Катехоламіни слід застосовувати тільки у випадку виникнення небезпечного для життя хворого стану

(оскільки їх низька ефективність і високі дози можуть спричинити появу аритмії). Рекомендований моніторинг концентрації глюкози в крові (оскільки можливе зменшення секреції інсуліну) та концентрації електролітів (калію та кальцію).

Гемодіаліз неефективний, проте рекомендується проведення плазмаферезу.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування Нікарді® Ретард протипоказане під час вагітності.

Ніфедипін екскретується у грудне молоко, тому під час застосування препарату слід припинити годування груддю.

Діти. Нікарді® Ретард протипоказаний дітям.

Особливості застосування.

Застосування ніфедипіну в дозі 20 мг при злоякісній гіпертензії не досліджувалось.

Слід мати на увазі, що на початку лікування можуть виникнути напади стенокардії, особливо після недавньої різкої відміни β-адреноблокаторів (останні рекомендується відмінити поступово).

Конкурентне застосування β-блокаторів рекомендовано тільки під ретельним наглядом лікаря, оскільки таке поєднання може спричинити надмірне зниження артеріального тиску, а в деяких випадках – посилити прояви серцевої недостатності.

Необхідно бути обережним при призначенні Нікарді® Ретард пацієнтам, які мають суттєво знижений АТ (систоличний АТ нижче 90 мм рт.ст.), хворим на злоякісну гіпертензію з вираженою серцевою недостатністю, вираженою брадикардією та/або тахікардією, синдромом слабкості синусового вузла, хворим, що перенесли інфаркт міокарда з лівошлуночковою недостатністю, мають тяжкий аортальний мітральний стеноз, гіпертрофічну кардіоміопатію з обструкцією відтоку з лівого шлуночка, тяжкі порушення церебрального кровообігу, обструкцію шлунково-кишкового тракту, а також людям літнього віку.

Не застосовувати ніфедипін протягом 1 місяця після виникнення інфаркту міокарда.

Лікарський засіб містить лактозу, тому його не призначають пацієнтам з лактазною недостатністю, галактоземією або глюкозо-галактозним синдромом мальабсорбції.

Хворі на діабет, пацієнти з гіповолемією та легеневою гіпертензією при лікуванні препаратом мають перебувати під постійним контролем лікаря.

Якщо під час терапії пацієнту потрібно провести хірургічне втручання під загальною анестезією, необхідно проінформувати лікаря-анестезіолога про терапію, що проводиться.

З обережністю призначають препарат пацієнтам з нирковою або печінковою недостатністю. Таким пацієнтам слід забезпечити постійний медичний нагляд і, в разі необхідності, зменшити дозу ніфедипіну.

Під час лікування ніфедипіном результати прямої реакції Кумбса та тести на антинуклеарні антитіла можуть бути позитивними. Також ніфедипін впливає на деякі інші лабораторні показники та тести (лужна фосфатаза – ЛФ, лактатдегідрогеназа – ЛДГ, аланінамінотрансфераза – АлАт, аспартатамінотрансфераза – АсАт).

Хворим, які перебувають на гемодіалізі, ніфедипін призначають обережно у зв'язку з небезпекою розвитку артеріальної гіпотензії.

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 при відсутності інших пояснень, антагоністи кальцію, зокрема ніфедипін, можна розглядати як можливу причину цього явища.

Вживання грейпфрутового соку при застосуванні ніфедипіну призводить до підвищення концентрації препарату у плазмі і збільшення тривалості дії ніфедипіну, внаслідок чого може посилюватись антигіпертензивна дія препарату. Після регулярного вживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати протягом 3 днів після останнього вживання соку. Тому під час терапії ніфедипіном слід уникати вживання грейпфрутів/грейпфрутового соку.

Під час лікування Нікарді® Ретард слід відмовитись від вживання алкоголю, оскільки це підсилює вплив препарату на психофізичний стан пацієнта, послаблюючи його увагу та знижуючи швидкість реакції.

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

потенційно небезпечними механізмами. Ніфедипін може спричинити зниження кров'яного тиску, тому під час лікування препаратом Нікарді® Ретард пацієнтам слід уникати керування транспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4, розташовану в слизовій оболонці кишечника та печінці. Зважаючи на це препарати, які інгібують або індують цю систему ферментів, можуть змінювати ефект «перше проходження» (після перорального застосування) або кліренс ніфедипіну. Індуктори мікросомальних ферментів печінки (*рифампіцин* тощо) індують систему цитохрому P450 3A4 і за рахунок цього значно знижують концентрацію ніфедипіну і, таким чином, знижується його ефективність. Тому застосування комбінації ніфедипіну з рифампіцином протипоказане.

Не проводилось клінічних досліджень щодо взаємодії ніфедипіну з *макролідних антибіотиків* (наприклад, *еритроміцину*). Але з огляду на те, що певні макролідні антибіотики інгібують опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм інших препаратів, не можна виключити ймовірність збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі при одночасному застосуванні обох препаратів.

Азитроміцин, який структурно схожий на клас макролідних антибіотиків, не інгібуює CYP3F4.

Клінічне дослідження щодо вивчення ймовірності взаємодії ніфедипіну та певних *інгібіторів анти-VІІІ протеази* (наприклад, *ретинівір*) ще не проводилось. Відомо, що препарати цього класу інгібують систему цитохрому P450 3A4. Крім того, препарати цього класу інгібують *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм ніфедипіну. При застосуванні одночасно з ніфедипіном не можна виключити значного збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі внаслідок зниження метаболізму при «першому проходженні» та зниження виведення з організму.

Формального клінічного дослідження щодо вивчення ймовірності взаємодії ніфедипіну та певних *зольних антимікотиків* (наприклад, *кетоконазолу*), ще не проводилось. 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».

Формального клінічного дослідження щодо вивчення ймовірності взаємодії ніфедипіну з *вальпроєвою кислотою*, ще не проводилось. Відомо, що вальпроєва кислота збільшує концентрації в плазмі структурно подібного блокатора німодипіну внаслідок інгібування ферментів. Зважаючи на це, не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі та збільшення ефективності.

При одночасному застосуванні препарату з *β-адреноблокаторами* відбувається підсилення антигіпертензивного ефекту, можливий розвиток серцевої недостатності.

Інші гіпотензивні лікарські засоби (*інгібітори АПФ, антагоністи АТ-1 рецепторів, інші кальцієві антагоністи, λ-метилдопа*), *нітрати, циметидін* (пригнічує метаболізм; *ранітидин і фамотидин* суттєво не впливають на метаболізм ніфедипіну), *інгаляційні анестетики, діуретики та трициклічні антидепресанти* підсилюють вираженість зниження артеріального тиску при сумісному прийомі з ніфедипіном.

Ніфедипін підвищує концентрації *дигоксину, карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу та теофіліну* у плазмі крові, тому при сумісному прийомі цих лікарських засобів необхідно проводити моніторинг клінічного ефекту і концентрації у плазмі крові цих препаратів.

Якщо застосовувати ніфедипін разом з *нітратами*, може посилюватись тахікардія.

Дилтіазем знижує кліренс ніфедипіну, тому призначати обидва препарати одночасно слід з обережністю, при необхідності можна зменшити дозу ніфедипіну.

Ніфедипін знижує концентрацію *хінідину* у плазмі крові при одночасному застосуванні, при відміні ніфедипіну різко збільшується концентрація хінідину у плазмі крові. Тому при одночасному застосуванні або відміні ніфедипіну рекомендується проводити моніторинг концентрації хінідину у плазмі, а в разі необхідності – відкорегувати дозу хінідину.

Прокаїнамід, хінідин та інші лікарські засоби, що спричиняють подовження інтервалу Q-T, посилюють негативний іотропний ефект та можуть підвищити ризик значного подовження інтервалу Q-T.

З обережністю слід призначати одночасно з *дизоперамідом* та *флекаїнамідом* через можливе підсилення іотропного ефекту.

Ніфедипін може витіснити лікарські засоби, які мають високу ступінь зв'язування з білками плазми крові (у тому числі непрямі коагулянти – *похідні кумарину та індандіону, антикоагулянти, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, хінін, саліцилати, сульфінпіразон*) та таким чином підвищувати їх концентрацію у плазмі крові.

Ніфедипін інгібує метаболізм *гразозину* та інших *λ-адреноблокаторів* унаслідок чого можливе підсилення гіпотензивного ефекту. Препарати *літію* можуть підсилити токсичні ефекти ніфедипіну (нудота, блювання, діарея, атаксія, тремор, шум у вухах).

Гіпотензивний ефект зменшується при застосуванні ніфедипіну *вимпатоміметиками, нестероїдними протизапальними засобами та естрогенами*.

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

Препарати *кальцію* можуть зменшити ефект ніфедипіну у зв'язку з антагоністичною взаємодією.

Однчасне застосування *хінупристину/дальфонпристину* та ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі крові.

При однчасному застосуванні *змагнію сульфатом* ніфедипін може спричинити нервово-м'язову блокаду (переривчасті рухи, утруднене ковтання, парадоксальне дихання, м'язова слабкість), яка становить загрозу життю пацієнта.

При однчасному застосуванні ніфедипіну *такролімусом* слід проводити моніторинг концентрації такролімусу у плазмі та, в разі необхідності, зменшити дозу такролімусу.

Однчасне введення *фентанілу* потенціює гіпотензивну дію ніфедипіну. Лікування ніфедипіном слід припинити за 36 годин до запланованої анестезії із застосуванням фентанілу.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Нікардія® Ретард проявляє вазодилатуючу, антиангінальну та гіпотензивну дію. Діюча речовина лікарського засобу – ніфедипін – похідне – 1,4-дигідропіридину, селективний блокатор кальцієвих каналів L-типу, блокує надходження іонів кальцію у кардіоміоцити та клітини гладких м'язів коронарних та периферійних артерій; у високих дозах пригнічує вивільнення іонів кальцію із внутрішньоклітинного депо. Ніфедипін розширює периферичні артерії, зменшує загальний периферичний судинний опір та знижує артеріальний тиск і післянавантаження на міокард, тим самим покращуючи функціонування міокарда, зменшує силу серцевих скорочень та потребу міокарда в кисні. Підсилює коронарний кровотік, поліпшує кровопостачання ішемізованих зон міокарда без розвитку феномену «обкрадання». Підсилює нирковий кровотік та спричиняє помірний натрійурез.

Фармакокінетика. Ніфедипін має високий ступінь абсорбції – близько 90 %. Біодоступність варіює від 43 % до 77 %. Проявляє ефект «першого проходження» через печінку. Біодоступність збільшується з прийомом їжі. Поступово вивільняє активну субстанцію у системний кровотік і максимальна концентрація досягається через 1,2-4 години після прийому. Зв'язування з білками плазми високе – 92-98 %. Метаболізується в печінці. Активних метаболітів не виявлено.

При пероральному прийомі терапевтичний ефект настає після 20 хвилин і триває 24 години.

Період напіввиведення варіює від 3,8 до 16,9 години. Виводиться з організму нирками у вигляді неактивних метаболітів (70-80 % дози). Ніфедипін не акумулюється в організмі. У незначній кількості проникає через гематоенцефалічний бар'єр і в грудне молоко. Довготривале застосування лікарського засобу (упродовж 2-3 місяців) призводить до розвитку толерантності.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: двоопуклі круглі таблетки оранжевого кольору у плівковій оболонці, з ризкою з одного боку.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30°C в оригінальній упаковці. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у ПВХ-алюмінієвому блістері, п3 або по 10 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. «Юнік Фармасьютикал Лабораторіз» (відділення фірми «Дж. Б. Кемікалз енд Фармасьютикалз Лтд.»).

Місцезнаходження. Ділянка № 218-219, Джі. Ай. Ді. Сі. Індастріал Ерія, ПанолВ94 116, Гуджарат, Індія.