

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Нифекард ХЛ, 30 мг, таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нифедипин.

Каждая таблетка с пролонгированным высвобождением, покрытая пленочной оболочкой, содержит 30 мг нифедипина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза, натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки с пролонгированным высвобождением, покрытые пленочной оболочкой.

От светло-коричневато-желтого до светло-коричневато-оранжевого цвета, круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, с выдавленной надписью «NDP 30».

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Лекарственный препарат Нифекард ХЛ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет при следующих состояниях:

- артериальная гипертензия (АГ);
- стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Дозы нифедипина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением должны подбираться индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания и терапевтического эффекта.

Подбор дозы начинается с 30 мг/сутки (1 таблетка), коррекция осуществляется с интервалами в 7–14 дней.

Максимальная суточная доза Нифекард ХЛ – 90 мг (3 таблетки).

При необходимости отмены препарата Нифекард ХЛ, дозу следует снижать постепенно.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы нифедипина не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести доза нифедипина должна быть снижена. У пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата противопоказано.

Лица пожилого возраста

Фармакокинетические данные свидетельствуют о том, что пожилым пациентам (> 65 лет) коррекция дозы не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения нифедипина у детей до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь. Таблетки нельзя разламывать или разжевывать, необходимо проглатывать целиком, запивая стаканом воды. Препарат рекомендуется принимать 1 раз в сутки, в одно и то же время, предпочтительно утром. Не следует запивать таблетки грейпфрутовым соком.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к нифедипину, другим производным дигидропиридина и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- умеренная или тяжелая печеночная недостаточность (классы В и С по классификации Чайлд-Пью);
- кардиогенный шок;
- коллапс;
- выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) ниже 90 мм рт. ст.);
- острый период инфаркта миокарда (в течение первых 4-х недель);
- нестабильная стенокардия;
- гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (включая тяжелый аортальный стеноз);
- одновременное применение с рифампицином (из-за невозможности достижения эффективных концентраций нифедипина в плазме крови вследствие индукции ферментов);
- наличие илеостомы после проктоколэктомии (карман Кока);
- беременность (до 20 недель) (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует назначать с осторожностью в следующих случаях:

- артериальная гипотензия;
- злокачественная АГ (отсутствует опыт клинического применения);
- ишемическая болезнь сердца (ИБС) (особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) или цереброваскулярные заболевания;
- хроническая сердечная недостаточность (ХСН);
- одновременное применение с бета-адреноблокаторами и другими гипотензивными препаратами;
- одновременное применение с сердечными гликозидами;
- аортальный стеноз;
- митральный стеноз;
- гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия;
- сахарный диабет;
- нарушения функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью);
- гемодиализ у пациентов со злокачественной гипертензией (риск развития тяжелой артериальной гипотензии);
- одновременное применение с индукторами и/или ингибиторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, антибиотики-макролиды, ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), кетоконазол, антидепрессанты, флуоксетин, вальпроевая кислота и т. д.);
- беременность сроком более 20 недель (препарат может применяться как средство «резервной терапии»);
- применение у пациентов пожилого возраста.

Сердечно-сосудистые заболевания

Артериальная гипотензия

Нифедипин расширяет периферические артерии, снижает АД и может привести к выраженной артериальной гипотензии. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов, склонных к артериальной гипотензии, особенно у пациентов с ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. В случае выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или временно прекратить прием нифедипина.

Риск развития артериальной гипотензии выше у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Одновременное применение нифедипина и бета-адреноблокаторов необходимо проводить в условиях тщательного врачебного контроля, поскольку это может обусловить чрезмерное снижение АД, а в некоторых случаях – усугубление симптомов ХСН. Тяжелая артериальная гипотензия и/или высокая потребность в восполнении объема жидкости была отмечена у пациентов, получающих терапию нифедипином и бета-адреноблокаторами, во

время операции аортокоронарного шунтирования под общей анестезией высокими дозами фентанила. Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общим наркозом, то необходимо информировать врача-анестезиолога о характере проводимой терапии. Если планируется хирургическое вмешательство под общей анестезией с применением высоких доз фентанила, то рекомендуется прекратить прием нифедипина не менее чем за 36 часов до операции.

Артериальная гипертензия

Отсутствует опыт клинического применения препаратов нифедипина при злокачественной артериальной гипертензии.

Нифедипин не следует применять для снижения АД при гипертоническом кризе.

Хроническая ИБС

Нифедипин не следует применять для купирования приступов стенокардии и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

Нестабильная стенокардия и/или инфаркт миокарда

В редких случаях у пациентов с ИБС (особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии, а также – в единичных случаях – развитие инфаркта миокарда после начала применения блокаторов «медленных» кальциевых каналов (БМКК) (включая нифедипин) или после увеличения их дозировки. Механизм развития данного явления не изучен.

Препараты нифедипина в форме таблеток с немедленным высвобождением противопоказаны при остром инфаркте миокарда.

Опыт клинического применения препаратов нифедипина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением при остром инфаркте миокарда и нестабильной стенокардии отсутствует, в связи с чем их применение при указанных заболеваниях противопоказано.

ХСН

БМКК (в том числе нифедипин) следует с особой осторожностью применять у пациентов с ХСН. При декомпенсированной ХСН применение нифедипина не рекомендуется.

Синдром «отмены» бета-адреноблокаторов

У пациентов со стенокардией прекращение приема бета-адреноблокаторов может приводить к развитию синдрома «отмены» (увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии), возможно, вследствие повышенной чувствительности к катехоламинам. Назначение нифедипина не предотвращает развитие синдрома «отмены» бета-адреноблокаторов, но даже может привести к его усилению в связи с рефлекторным высвобождением катехоламинов в ответ на периферическую вазодилатацию.

Нифедипин не обладает антиаритмическим действием и не предотвращает возникновение нарушений сердечного ритма при резкой отмене бета-адреноблокаторов. В случае необходимости прекращения терапии бета-адреноблокатором следует постепенно уменьшать дозу до назначения нифедипина.

Прекращение терапии

Отмену препаратов нифедипина следует осуществлять постепенно (существует риск развития синдрома «отмены»).

Аортальный стеноз/митральный стеноз/гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, нифедипин следует с осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. У пациентов с гемодинамически значимой обструкцией выносящего тракта левого желудочка (например, при тяжелом аортальном стенозе) применение препарата противопоказано.

У пациентов с обструктивной кардиомиопатией существует риск увеличения частоты, тяжести проявления и продолжительности приступов стенокардии после приема нифедипина. В данном случае необходима отмена препарата.

Периферические отеки

При применении препаратов нифедипина отмечались незначительно или умеренно выраженные периферические отеки, связанные с дилатацией периферических артерий.

Отеки обычно локализуются на нижних конечностях, иногда уменьшаются при применении диуретиков. У пациентов с сопутствующей ХСН следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением нифедипина, от симптомов прогрессирования дисфункции левого желудочка.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом при применении препаратов нифедипина может потребоваться контроль концентрации глюкозы в плазме крови.

Нарушение функции печени

В редких случаях при применении препаратов нифедипина отмечалось повышение активности некоторых ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ), которое обычно носит преходящий характер, но иногда может быть значительно выраженным. Причинно-следственная связь с приемом нифедипина в большинстве случаев является неопределенной, однако в некоторых случаях она весьма вероятна. Указанные изменения лабораторных показателей редко сопровождаются клинической симптоматикой. Однако описаны случаи возникновения холестаза с желтухой или без нее, а также редкие случаи развития аутоиммунного гепатита.

За пациентами с нарушением функции печени устанавливается тщательное наблюдение, при необходимости снижают дозу препарата и/или применяют другие лекарственные формы нифедипина.

Нарушение функции почек

Применение препаратов нифедипина у пациентов с нарушением функции почек является безопасным; коррекция дозы нифедипина не требуется. В некоторых случаях у пациентов с хронической почечной недостаточностью отмечалось транзитное повышение концентрации азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. Причинно-следственная связь с приемом нифедипина в большинстве случаев является неопределенной, однако в некоторых случаях она весьма вероятна.

У пациентов со злокачественной артериальной гипертензией, находящихся на гемодиализе, гиповолемия (уменьшение объема циркулирующей крови) после процедуры диализа может усилить антигипертензивный эффект нифедипина и привести к резкому снижению АД. У таких

пациентов нифедипин необходимо применять с особой осторожностью, в случае необходимости следует уменьшить дозу препарата.

Лекарственные взаимодействия

Нифедипин метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. Лекарственные средства, подавляющие или индуцирующие изофермент CYP3A4, могут оказывать влияние на эффект «первичного прохождения» через печень или клиренс нифедипина.

К лекарственным средствам, слабым или умеренным ингибиторам изофермента CYP3A4, повышающим концентрацию нифедипина в плазме крови, относятся:

- макролиды (например, эритромицин);
- ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир);
- противогрибковые средства группы азолов (например, кетоконазол);
- антидепрессанты (нефазодон и флуоксетин);
- хинупристин/дальфопристин;
- вальпроевая кислота;
- циметидин.

При одновременном применении нифедипина и указанных препаратов необходимо контролировать АД, и при необходимости скорректировать дозу нифедипина.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Ингаляционные анестетики могут усилить снижение АД. Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общей анестезией, необходимо информировать врача-анестезиолога о том, что пациент принимает нифедипин.

Диагностические исследования

Во время лечения возможны положительные результаты при проведении прямой реакции Кумбса (в сочетании с гемолитической анемией или без нее) и лабораторных тестов на антинуклеарные антитела.

Нифедипин, как и другие БМКК, угнетает агрегацию тромбоцитов в условиях *in vitro*. Небольшое количество клинических исследований подтверждают данные о статистически значимом снижении агрегации тромбоцитов и увеличении времени кровотечения. Предположительно, причиной таких изменений является блокада транспорта кальция через мембрану тромбоцитов. Клиническая значимость этого эффекта неизвестна.

Нифедипин может вызывать ложное повышение концентрации ванилилминдальной кислоты в моче при определении спектрофотометрическим методом, но не влияет на результаты измерений при использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки из-за риска чрезмерного снижения артериального давления.

Применение у пациентов пожилого возраста

Следует соблюдать осторожность при применении препаратов нифедипина у пациентов пожилого возраста вследствие высокой вероятности возрастных нарушений функции почек.

Вспомогательные вещества

Препарат Нифекард ХЛ содержит лактозу

Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Препарат Нифекард ХЛ содержит натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку с пролонгированным высвобождением, покрытую пленочной оболочкой, то есть, по сути, «не содержит натрия».

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм нифедипина

Нифедипин метаболизируется с помощью изоферментов CYP3A4/5, которые находятся в слизистой оболочке кишечника и печени. Лекарственные средства, подавляющие или индуцирующие эту ферментную систему, могут оказывать влияние на эффект «первичного прохождения» через печень (после приема внутрь) или клиренс нифедипина.

Индукторы изофермента CYP3A4

Рифампицин

Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с рифампицином существенно снижается биодоступность нифедипина, и, соответственно, уменьшается его эффективность. Поэтому одновременное применение нифедипина с рифампицином противопоказано.

Противоэпилептические препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал)

Фенитоин индуцирует изофермент CYP3A4. При одновременном применении нифедипина и фенитоина снижается биодоступность нифедипина и уменьшается его эффективность. При одновременном применении данной комбинации необходимо контролировать клинический ответ на терапию нифедипином и при необходимости увеличить его дозу. В случае повышения дозы нифедипина при одновременном применении обоих препаратов, после отмены фенитоина дозу нифедипина следует уменьшить.

Клинические исследования по изучению потенциального взаимодействия нифедипина и карбамазепина или фенobarбитала не проводились. Поскольку оба препарата уменьшают в плазме крови концентрацию нимодипина, структурно сходного БМКК, то нельзя исключить возможность уменьшения концентрации нифедипина в плазме крови и снижения его эффективности.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Антибиотики группы макролидов (например, эритромицин)

Клинические исследования по взаимодействию нифедипина и антибиотиков группы макролидов не проводились. Известно, что некоторые макролиды ингибируют изофермент CYP3A4.

Следовательно, нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении нифедипина и антибиотиков группы макролидов.

Азитромицин, относящийся к антибиотикам группы макролидов, не ингибирует изофермент CYP3A4.

Ингибиторы протеазы-ВИЧ (например, ритонавир)

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и ингибиторов ВИЧ-протеазы не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. Кроме того, было показано, что препараты данного класса подавляют метаболизм нифедипина, опосредованный изоферментом CYP3A4 в условиях *in vitro*. При одновременном применении с нифедипином нельзя исключить существенное повышение концентрации нифедипина в плазме крови за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень и замедления выведения.

Противогрибковые препараты группы азолов (например, кетоконазол)

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и противогрибковых препаратов группы азолов не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. При одновременном применении с нифедипином возможно существенное увеличение системной биодоступности нифедипина за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень.

Циметидин и ранитидин

Установлено, что циметидин и ранитидин ингибируют изофермент CYP3A4 и вызывают повышение концентрации нифедипина в плазме крови (соответственно на 80 % и 70 %), усиливая тем самым его антигипертензивный эффект.

Дилтиазем

Дилтиазем снижает клиренс нифедипина. Данную комбинацию следует применять с осторожностью. Может потребоваться уменьшение дозы нифедипина.

Флуоксетин

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и флуоксетина не проводились. Известно, что флуоксетин в условиях *in vitro* подавляет метаболизм нифедипина, опосредованный действием изофермента CYP3A4. Следовательно, нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении нифедипина и флуоксетина.

Нефазодон

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и нефазодона не проводились. Известно, что нефазодон подавляет метаболизм других препаратов, опосредованный действием изофермента CYP3A4. Следовательно, нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении нифедипина и нефазодона.

Хинидин

Сообщалось о повышении концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении с хинидином. Поэтому при одновременном применении хинидина и нифедипина необходим тщательный контроль АД. При необходимости следует снизить дозу нифедипина.

Хинупристин/Дальфопристин

Одновременное применение хинупристина/дальфопристина может приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

Вальпроевая кислота

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и вальпроевой кислоты не проводились. Поскольку вальпроевая кислота повышает концентрацию в плазме крови нимодипина, структурно сходного БМКК, то нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови и усиления его эффективности.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок ингибирует изофермент CYP3A4 и подавляет метаболизм нифедипина. Одновременное применение нифедипина с грейпфрутовым соком приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме крови и удлинению его действия вследствие снижения эффекта «первичного прохождения» через печень и уменьшения клиренса. При этом может усиливаться антигипертензивный эффект. При регулярном употреблении грейпфрутового сока данный эффект может сохраняться в течение 3 дней после последнего употребления сока. Употребление грейпфрута/грейпфрутового сока во время лечения нифедипином противопоказано.

Субстраты изофермента CYP3A4

Субстраты изофермента CYP3A4 (например, цизаприд, такролимус, бензодиазепины, имипрамин, пропафенон, терфенадин, варфарин) при одновременном применении с нифедипином могут действовать как ингибиторы изофермента CYP3A4 и увеличивать концентрацию нифедипина в плазме крови.

Цизаприд

Одновременное применение цизаприда и нифедипина может приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

Влияние нифедипина на другие лекарственные препараты

Хинидин

Нифедипин вызывает понижение концентрации хинидина в плазме крови. После отмены нифедипина может произойти резкое повышение концентрации хинидина в плазме крови. Поэтому при применении нифедипина в качестве дополнительной терапии или отмене нифедипина следует контролировать концентрацию хинидина в плазме крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Дигоксин

Одновременное применение нифедипина и дигоксина может привести к снижению клиренса дигоксина и, следовательно, к повышению концентрации дигоксина в плазме крови. Следует тщательно контролировать появление симптомов передозировки гликозидов у пациента, и в случае необходимости снизить дозу дигоксина, учитывая его концентрацию в плазме крови.

Теofilлин

Нифедипин повышает плазменные концентрации теофиллина, в связи с чем следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови. Клинический эффект обоих препаратов при совместном применении не изменяется.

Такролимус

Такролимус метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Недавно опубликованные данные указывают на возможность снижения дозы такролимуса в отдельных случаях при одновременном применении с нифедипином.

При одновременном применении такролимуса и нифедипина следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и при необходимости снизить его дозу.

Винкристин

Нифедипин замедляет выведение винкристина из организма и может вызывать усиление побочных действий винкристина. При необходимости одновременного применения дозу винкристина снижают.

Препараты, связывающиеся с белками крови

Нифедипин может вытеснять из связи с белками крови препараты, характеризующиеся высокой степенью связывания (в том числе не прямые антикоагулянты – производные кумарина и индандиола, противосудорожные средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хинин, салицилаты, сульфипиразон), вследствие чего может повышаться их концентрация в плазме крови.

Цефалоспорины

При одновременном назначении цефалоспоринов (например, цефиксим) и нифедипина у пробандов на 70 % повышалась биологическая доступность цефалоспорина.

Фармакодинамические взаимодействия

Препараты, снижающие АД

Антигипертензивный эффект нифедипина может усиливаться при одновременном применении с гипотензивными препаратами, такими как диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), другие БМКК, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, метилдопа.

При одновременном применении нифедипина и бета-адреноблокаторов необходимо тщательно контролировать состояние пациента, так как в отдельных случаях возможно усугубление течения ХСН.

Выраженность снижения АД усиливается при одновременном применении ингаляционных анестетиков и трициклических антидепрессантов.

Нитраты

При одновременном применении с нитратами усиливается тахикардия.

Антиаритмические средства

БМКК могут усиливать отрицательное инотропное действие таких антиаритмических средств, как амиодарон и хинидин. Следует с осторожностью назначать нифедипин одновременно с дизопирамидом и флекаинидом вследствие возможного усиления отрицательного инотропного эффекта.

Сульфат магния

Необходимо тщательно контролировать АД у беременных женщин при одновременном применении нифедипина с внутривенным (в/в) введением магния сульфата вследствие

возможности чрезмерного снижения АД, что представляет опасность как для матери, так и для плода.

Фентанил

Одновременное применение нифедипина и фентанила может привести к выраженной артериальной гипотензии. Если возможно, рекомендуется отменить нифедипин как минимум за 36 часов до проведения анестезии с применением фентанила.

Препараты кальция

Снижение эффективности нифедипина.

НПВП

НПВП снижают антигипертензивный эффект нифедипина вследствие подавления синтеза простагландинов, задержки натрия и жидкости в организме.

Симпатомиметики

Симпатомиметики снижают антигипертензивный эффект нифедипина.

Эстрогены

Эстрогены снижают антигипертензивный эффект нифедипина вследствие задержки жидкости в организме.

Препараты лития

При совместном применении БМКК с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности последних (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Применение нифедипина при беременности сроком до 20 недель противопоказано.

Применение нифедипина при сроке беременности более 20 недель возможно в качестве средства «резервной терапии» при тяжелой артериальной гипертензии в случаях, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Адекватных контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось.

Имеющаяся информация является недостаточной для того, чтобы исключить вероятность возникновения нежелательных реакций, представляющих опасность для плода и новорожденного.

В исследованиях на животных было показано, что нифедипин обладает эмбриотоксичностью, фетотоксичностью и тератогенностью. На основании клинических данных не было выявлено специфического пренатального риска. Тем не менее, было отмечено повышение частоты случаев перинатальной асфиксии, кесарева сечения, а также преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода. Связь этих сообщений с имеющейся артериальной гипертензией, ее лечением или специфическим эффектом препарата неясна.

При применении БМКК, в том числе нифедипина, в качестве токолитического средства во время беременности, особенно многоплодной (двойня и более), при в/в введении препарата и/или при одновременном применении бета2-адреномиметиков наблюдались случаи острого отека легких.

Нифедипин не следует применять во время беременности, за исключением ситуации, когда клиническое состояние женщины требует лечения нифедипином. Нифедипин может рассматриваться в качестве средства «резервной терапии» для женщин с тяжелой артериальной гипертензией, не отвечающих на стандартную терапию.

Лактация

Нифедипин выделяется в грудное молоко. Концентрация нифедипина в грудном молоке сопоставима с его концентрацией в сыворотке крови матери. Влияние нифедипина на грудного ребенка при приеме внутрь с грудным молоком неизвестно. Поэтому в случае необходимости применения нифедипина в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

В единичных случаях при экстракорпоральном оплодотворении применение БМКК, включая нифедипин, было связано с обратимыми биохимическими изменениями в головке сперматозоидов, что могло приводить к нарушению функции спермы. При безуспешных попытках экстракорпорального оплодотворения и при исключении других причин бесплодия, следует рассматривать вероятность влияния на сперму применения БМКК, включая нифедипин.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

У некоторых пациентов, особенно в начале лечения, препарат может вызывать головокружение, что снижает способность к управлению транспортными средствами или другими механизмами. В дальнейшем степень ограничений определяют в зависимости от индивидуальной переносимости препарата.

В период лечения, особенно в начале лечения или при изменении дозы, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортом, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме нежелательных реакций

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные явления классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

частота неизвестна: агранулоцитоз, лейкопения.

Нарушения со стороны иммунной системы

нечасто: аллергические реакции, аллергический отек/ангионевротический отек (включая отек гортани¹);

редко: кожный зуд, кожная сыпь, крапивница;

частота неизвестна: анафилактические/анафилактикоидные реакции.

¹ – может привести к состоянию, угрожающему жизни.

Нарушения метаболизма и питания

частота неизвестна: гипергликемия.

Психические нарушения

нечасто: тревожность, нарушения сна.

Нарушения со стороны нервной системы

часто: головная боль;

нечасто: вертиго, мигрень, головокружение, тремор;

редко: парестезия, дизестезия;

частота неизвестна: гипестезия, сонливость.

Нарушения со стороны органа зрения

нечасто: нарушение зрения;

частота неизвестна: боль в области глаз.

Нарушения со стороны сердца

нечасто: тахикардия, ощущение сердцебиения;

частота неизвестна: загрудинные боли (стенокардия).

Нарушения со стороны сосудов

часто: отеки (включая периферические отеки), вазодилатация;

нечасто: артериальная гипотензия, обморок.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

нечасто: носовые кровотечения, заложенность носа;

частота неизвестна: диспноэ, отек легких².

² – были зарегистрированы случаи при применении в качестве токолитического средства во время беременности.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

часто: запор;

нечасто: гастроинтестинальная и абдоминальная боль, тошнота, диспепсия, вздутие живота, сухость слизистой оболочки полости рта;

редко: гиперплазия десен;

частота неизвестна: рвота, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

нечасто: транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз;

частота неизвестна: желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

нечасто: эритема;

частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз, фоточувствительность, пальпируемая пурпура.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

нечасто: мышечные судороги, отечность суставов;

частота неизвестна: артралгия, миалгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

нечасто: полиурия, дизурия.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез

нечасто: эректильная дисфункция.

Общие нарушения и реакции в месте введения

часто: плохое самочувствие;

нечасто: неспецифическая боль, озноб.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, со злокачественной АГ или со сниженным объемом циркулирующей крови в результате вазодилатации может возникнуть выраженное снижение АД.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550 99 03

E-mail: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон/факс: +375 (17) 242 00 29

E-mail: rcpl@rceth.by

www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Нифедипин вызывает периферическую вазодилатацию с выраженной и, возможно, пролонгированной системной артериальной гипотензией: головная боль, гиперемия кожи лица, длительное выраженное снижение АД, угнетение деятельности синусового узла, брадикардия и/или тахикардия, брадиаритмия. При тяжелом отравлении – потеря сознания, кома.

Лечение

Лечение передозировки заключается в стандартных процедурах выведения препарата из организма. Показано назначение внутрь активированного угля, промывание желудка (при необходимости – промывание тонкого кишечника), восстановление стабильных показателей гемодинамики.

В случае передозировки препаратами нифедипина пролонгированного действия необходимо обеспечить наиболее полное выведение препарата из организма, по возможности – промывание тонкой кишки в целях предотвращения дальнейшего всасывания активного вещества. При применении слабительных средств следует учитывать, что БМКК могут вызывать снижение тонуса кишечной мускулатуры вплоть до атонии кишечника.

Антидотом нифедипина являются препараты кальция. Показано в/в введение 10–20 мл 10 % раствора кальция хлорида или кальция глюконата, с последующим переключением на длительную инфузию. Если при введении препаратов кальция не удалось достичь достаточного подъема АД, возможно применение альфа-адреномиметиков (допамин, норэпинефрин).

При брадиаритмии – в/в введение атропина, бета-адреномиметиков. При угрожающих жизни брадиаритмиях рекомендована установка временного электрокардиостимулятора.

При развитии сердечной недостаточности – в/в введение строфантина. Инфузионную терапию рекомендуется проводить с осторожностью в связи с риском объемной перегрузки сердца.

Необходим тщательный контроль деятельности сердца, легких и выделительной системы. Рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы (может снижаться высвобождение инсулина) и содержание электролитов (калия, кальция) в крови.

Гемодиализ неэффективен вследствие высокой степени связывания с белками плазмы крови и относительно малого объема распределения. Возможно проведение плазмафереза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды; производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA05.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Нифедипин – селективный БМКК, производное 1,4-дигидропиридина. Расширяет коронарные и периферические артерии, уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения постнагрузки на сердце и доставки кислорода. Усиливает коронарный кровоток, улучшает кровоснабжение ишемизированных зон без развития феномена «обкрадывания», активизирует функционирование коллатералей. Расширяя периферические артерии, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), тонус миокарда, постнагрузку, потребность миокарда в кислороде и увеличивает длительность диастолического расслабления левого желудочка. Практически не влияет на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. Не оказывает антиаритмического и проаритмогенного действия. Не влияет на тонус вен. Нифедипин усиливает почечный кровоток, вызывая умеренный натрийурез.

Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие нифедипина перекрывается рефлекторной

активацией симпатoadреналовой системы и увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на периферическую вазодилатацию. Преимущественно в начале терапии сердечный ритм и сердечный выброс могут увеличиться в результате активации рефлекса барорецепторов. При длительной терапии нифедипином сердечный ритм и сердечный выброс возвращаются к тем значениям, которые они имели до начала терапии. Нифедипин обладает антигипертензивным и антиангинальным действием.

При АГ действие нифедипина снижает АД за счет периферической вазодилатации и снижения ОПСС. Нифедипин при приеме один раз в сутки обеспечивает 24-часовой контроль повышенного АД. У пациентов с нормальным АД нифедипин не оказывает на него влияния либо влияет на него в незначительной степени.

При стенокардии нифедипин уменьшает периферическое и коронарное сосудистое сопротивление, что приводит к увеличению коронарного кровотока, сердечного выброса и ударного объема, а также к снижению постнагрузки. Кроме того, нифедипин расширяет как интактные, так и атеросклеротически измененные коронарные артерии, предотвращает спазм коронарных артерий и улучшает перфузию ишемизированного миокарда. Нифедипин уменьшает частоту приступов стенокардии и ишемических изменений на электрокардиограмме (ЭКГ), независимо от того, вызваны ли они спазмом или атеросклерозом коронарных артерий.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Высвобождение нифедипина из таблеток с пролонгированным высвобождением очень медленное, практически линейное, т. е. оно происходит на постоянном уровне.

После приема внутрь высвободившийся из таблеток нифедипин быстро и практически полностью всасывается. Нифедипин в значительной степени подвергается пресистемному метаболизму. Одновременный прием пищи не влияет на абсорбцию нифедипина. Нижнее значение уровня равновесной концентрации достигается уже после приема первой дозы нифедипина (через 24 часа). При уже достигнутом равновесном состоянии максимальная концентрация (C_{max}) нифедипина достигается через $5 \pm 2,7$ часа после приема внутрь.

Распределение

Нифедипин хорошо распределяется в тканях. Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Связывание нифедипина с белками плазмы крови (в основном с альбумином) составляет 94–99 %. У пациентов с нарушением функции печени или почек возможно значительное снижение связывания нифедипина с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Нифедипин почти полностью метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов. Метаболизм нифедипина осуществляется преимущественно изоферментом CYP3A4, а также изоферментами CYP1A2 и CYP2A6.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) нифедипина составляет $14,9 \pm 6,0$ часа. 80 % от принятой дозы выводится почками в виде неактивных метаболитов, остальная часть (5–15 %) – с желчью через кишечник. Менее 0,1 % от принятой внутрь дозы нифедипина выводится почками в неизменном виде. 70–80 % выводится почками в виде метаболитов.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

При применении препаратов нифедипина в форме таблеток с пролонгированным/модифицированным высвобождением у пациентов пожилого возраста (возраст > 60 лет) отмечено увеличение $C_{\max}$ и $T_{1/2}$ по сравнению с более молодыми пациентами.

Пациенты с почечной недостаточностью

Элиминация нифедипина может быть замедлена у пациентов с нарушением функции почек.

Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на фармакокинетику нифедипина. Кумулятивный эффект отсутствует.

Пациенты с печеночной недостаточностью

Фармакокинетические исследования показали, что у пациентов с циррозом печени отмечается значительное увеличение $T_{1/2}$ и уменьшение общего клиренса нифедипина. По данным клинического исследования у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести клиренс нифедипина после приема внутрь был снижен соответственно на 48 % и 72 % по сравнению с клиренсом нифедипина у пациентов с нормальной функцией печени. Отмечено увеличение площади под кривой «концентрация- время» (AUC) и $C_{\max}$ соответственно на 93 % и 64 % у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) и соответственно на 253 % и 171 % у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с этими показателями у пациентов с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика нифедипина не изучалась.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

- повидон (К-30);
- натрия лаурилсульфат;
- гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 2906);
- гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 2208);
- Лудипресс*;
- тальк;
- магния стеарат;

Состав пленочной оболочки:

- гипромеллозы фталат;
- триэтилцитрат;
- гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза 2910);
- (гипролоза) гидроксипропилцеллюлоза;
- макрогол 400 (полиэтиленгликоль);
- тальк;
- титана диоксид E171;

- краситель железа оксид желтый E172.

*Лудипресс – представляет собой смесь лактозы моногидрата, повидона и кросповидона в соотношении 93 : 3,5 : 3,5.

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (блистер в пачке) для защиты от света при температуре не выше 25° С.

6.5. Характер и содержание упаковки

Первичная упаковка

10 таблеток в Ал/Ал блистер.

Вторичная упаковка

По 2, 3 или 6 блистеров в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

Примечание: предусмотрено наличие контроля первого вскрытия картонной пачки (прозрачные наклейки или перфорация).

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Словения

Сандоз д.д., Веровшкова 57, 1000 Любляна

Телефон: +386 1 580 3332

Факс: +386 1 568 3517

E-mail: info.sandoz@sandoz.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Сандоз», 125315, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 70;

Телефон: +7 (495) 660 75 09;

Факс: +7 (495) 660 75 10.

E-mail: adverse.event.russia@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

Республика Беларусь

Представительство АО «Сандоз Фармасьютикалз д.д.» (Словения) в Республике Беларусь

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, д. 3, помещение 49;

Телефон: +375 (17) 370 16 20;

Факс: +375 (17) 370 16 21.

E-mail: patient.safety.cis@sandoz.com (для нежелательных явлений)

E-mail: complaint.eaeu@sandoz.com (для претензий по качеству)

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Нифекард ХЛ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) <https://eec.eaeunion.org/>.