

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**НІТРЕСАН®**

**(NITRESAN®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* нітрендипін;

1 таблетка містить 10 мг або 20 мг нітрендипіну;

*допоміжні речовини:* лактози моногідрат, крохмаль кукурудзяний, целюлоза мікрокристалічна, магнію стеарат, повідон, натрію докузат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*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.

**Фармакотерапевтична група.**

Селективні антагоністи кальцію з переважною дією на судини.

Код АТХ C08C A08.

-

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Нітрендипін є селективним блокатором кальцієвих каналів 1,4-дигідропіридинового типу з переважною дією на периферичні кровоносні судини, антагоніст кальцію. Виявляє фармакологічні ефекти: гіпотензивний за 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 кровоносних 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 %. 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 біодоступність нітрендипіну становить 20-30 %.

#### Розподіл

96-98 % нітрендипіну зв'язується з білками плазми крові (альбуміном) і тому не підлягає діалізу. Нітрендипін не можна вивести за допомогою гемодіалізу або перитонеального діалізу. У стаціонарній фазі об'єм розподілу нітрендипіну становить до 5-9 л/кг маси тіла.

#### Метаболізм/елімінація

При пероральному застосуванні нітрендипін значно метаболізується вже при першому проходженні через печінку (first-pass-ефект) і майже повністю метаболізується в результаті процесів окиснення у печінці з утворенням неактивних метаболітів. Приблизно 77 % пероральної дози виводиться з організму нирками, менше 0,1 % – у незміненому вигляді, решта – у вигляді метаболітів із жовчю та калом.

Період напіввиведення нітрендипіну з плазми крові становить приблизно 8-12 годин.

Кумуляції активної діючої речовини або 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 у 2 - 3 рази.

Корекція дози для пацієнтів із порушеннями функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості не потрібна.

#### Доклінічні дані з безпеки лікарського засобу

Доклінічні дані з безпеки, що базуються на основі звичайних фармакологічних досліджень (токсичність при одноразовому та багаторазовому прийомі, генотоксичність і канцерогенність), не вказують на особливу небезпеку для людини. В дослідженнях репродукції, що були проведені на лабораторних пацюках та кроликах, нітрендипін не був ані ембріотоксичним, ані тератогенним. У мавп нітрендипін спричиняв зміни скелету при токсичній дозі для матері (100

мг / кг маси тіла), але не при дозі 30 мг / кг маси тіла.

### **Клінічні характеристики.**

#### **Показання.**

Лікування есенціальної гіпертензії у дорослих.

#### **Протипоказання.**

- Підвищена чутливість до нітрендипіну чи до іншого антагоніста кальцію 1,4-дигідропіридинового ряду або до будь-якого допоміжного компонента лікарського засобу;
- кардіогенний шок;
- тяжкий ступінь стенозу аортального та субаортального клапана;
- нестабільна стенокардія;
- гострий інфаркт міокарда, що стався протягом попередніх 4 тижнів;
- одночасний прийом із рифампіцином (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»);
- вагітність та годування груддю.

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

##### *Протипоказані комбінації*

##### Рифампіцин

Рифампіцин значно стимулює ферментативну систему цитохрому P450 3A4. Одночасне застосування рифампіцину і нітрендипіну може спричинити значне зменшення біодоступності нітрендипіну (а також інших дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів) і послабити його антигіпертензивний ефект, тому не можна застосовувати нітрендипін одночасно з рифампіцином.

##### *Лікарські засоби, що мають вплив на нітрендипін*

Нітрендипін 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 або кліренс нітрендипіну.

При одночасному застосуванні нижченаведених інгібіторів системи цитохрому P450 3A4 необхідно контролювати артеріальний тиск та, якщо потрібно, розглянути можливість зниження дози нітрендипіну (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

## Бета-блокатори і/або інші антигіпертензивні засоби

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

## Діуретики (сечогінні засоби)

Одночасне застосування діуретиків може призвести до збільшення екскреції натрію із сечею, що підсилює ефект зниження артеріального тиску.

## Інші речовини, що знижують артеріальний тиск

Нітрендипін може підсилювати ефект зниження артеріального тиску супутніх гіпотензивних засобів, таких як:

- бета-блокатори;
- інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ);
- антагоністи рецепторів ангіотензину I (AT 1);
- інші антагоністи кальцію;
- блокатори альфа-рецепторів;
- інгібітори фосфодіестерази-5 (ФДЕ-5);
- альфа-метилдопа.

## Міорелаксація

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

## Циметидин, ранітидин

Циметидин і ранітидин (в тому числі в невеликих кількостях) можуть спричинити збільшення концентрації нітрендипіну у плазмі крові, посилюючи його ефект (див. розділ «Особливості застосування»).

## 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.**

## Грейпфрутовий сік

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

При регулярному застосуванні грейпфрутового соку або грейпфруту ефект може проявлятися

навіть через 3 доби після останнього прийому нітрєндипіну. Тому при прийомі нітрєндипіну потрібно припинити споживання грейпфрута та грейпфрутового соку (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Протиєпілептичні лікарські засоби, що індують систему цитохрому P450 3A4, такі як фенітоїн, фенобарбітал, карбамазепін.

Детальних досліджень потенційної взаємодії між нітрєндипіном 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 нітрєндипіну, значно зменшувало їх біодоступність. На основі цих припущень слід чекати клінічного зменшення біодоступності нітрєндипіну і як наслідок – зменшення ефекту нітрєндипіну. Якщо доза нітрєндипіну в зв'язку з одночасним застосуванням із фенітоїном, фенобарбіталом, карбамазепіном була збільшена, то після припинення застосування цих протисудомних засобів дозу нітрєндипіну знову слід зменшити.

Азольні антимікотики (наприклад, кетоконазол)

Спеціальних досліджень потенційної взаємодії між нітрєндипіном та протигрибковими препаратами групи азолів (кетоконазолом, ітраконазолом, флуконазолом) не проводилося.

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 нітрєндипіном не виключене значне збільшення біодоступності нітрєндипіну в результаті ефекту першого проходження через печінку.

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

Нефазодон

Дотепер контрольованих досліджень потенційної взаємодії між нітрєндипіном та нефазодоном не проводилося. Цей антидепресант є потужним інгібітором цитохрому P450 3A4. Тому при одночасному пероральному застосуванні з нітрєндипіном не виключене значне збільшення рівня нітрєндипіну у плазмі крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Флуоксетин

Відомо, що одночасне застосування структурно подібного дигідропіридинового антагоніста кальцію німодипіну з антидепресантом флуоксетином призводить до 50 % підвищення концентрації німодипіну в плазмі крові.

При одночасному застосуванні рівень флуоксетину у плазмі крові був значно знижений, але концентрація його основного метаболіту, норфлуоксетину, не змінилася.

Тому не виключена можливість збільшення концентрації нітрєндипіну у плазмі крові при

одночасному застосуванні із флуоксетином (див. розділ «Особливості застосування»).

#### 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Макролідні антибіотики (наприклад еритроміцин, тролеандоміцин, кларитроміцин, рокситроміцин)

Дотепер не проводилося досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та вказаними макролідними антибіотиками. Як відомо, ці антибіотики інгібують ферментативну систему цитохрому P450 3A4, яка метаболізує інші препарати з подібною структурою. Тому не виключена можливість збільшення концентрації нітрендипіну у плазмі при одночасному застосуванні з макролідними антибіотиками (див. розділ «Особливості застосування»).

Хоча азитроміцин структурно належить до класу макролідних антибіотиків, він не інгібує систему цитохрому P450 3A4.

#### Інгібітори протеази ВІЛ (наприклад ритонавір)

Детальних досліджень потенційної взаємодії між нітрендипіном та інгібіторами протеази не проводилося. 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 (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Квінупристин/дальфопристин

Дослідження, які проводилися з іншим блокатором кальцієвих каналів — ніфедипіном — показали, що при одночасному застосуванні квінупристину/дальфопристину можливе збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі (див. розділ «Особливості застосування»). Враховуючи даний факт, при одночасному застосуванні квінупристину/дальфопристину з нітрендипіном рекомендується постійний контроль артеріального тиску пацієнта і, при необхідності, своєчасне зменшення дози нітрендипіну.

### **Особливості застосування.**

З обережністю застосовувати лікарський засіб таким категоріям пацієнтів.

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки та пацієнти літнього віку*

У пацієнтів з порушеними функціями печінки та пацієнтів літнього віку (понад 65 років) дія нітрендипіну може посилюватися та/або бути подовженою, що може призвести до небажаної гіпотензії. У таких випадках лікування слід розпочинати з найменшої можливої дози (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а стан пацієнта під час лікування слід ретельно контролювати. Якщо артеріальний тиск постійно знижується,

можливо, потрібно замінити лікарський засіб.

### *Пацієнти з порушенням серцевої функції*

При одночасному застосуванні нітрендипіну і блокаторів бета-рецепторів пацієнтам з порушеннями серцевої функції необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску, оскільки можливе раптове зниження артеріального тиску.

У випадках декомпенсованої 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 Нітресан®.

### *Стенокардія*

Згідно з даними спонтанних повідомлень напади стенокардії виникали дуже рідко (зазвичай на початку лікування). За даними клінічних досліджень стенокардія виникала нечасто.

### *Система цитохрому P450 3A4*

Нітрендипін метаболізується з допомогою ферментативної системи цитохрому P450 3A4. Лікарські засоби, що пригнічують або стимулюють цю ферментативну систему, можуть модифікувати ефект першого проходження через печінку або виведення нітрендипіну з організму.

Рівень нітрендипіну у плазмі крові можуть збільшувати такі лікарські засоби, відомі як інгібітори ферментативної системи цитохрому P450 3A4:

- макролідні антибіотики;
- інгібітори протеази СНІД;
- протигрибкові препарати групи азолів;
- антидепресанти нефазодон і флуоксетин;
- квінупристин/дальфопристин;
- вальпроєва кислота;
- циметидин і ранітидин.

Тому при одночасному застосуванні нітрендипіну з одним із вказаних лікарських засобів необхідно контролювати артеріальний тиск. При необхідності слід розглянути зниження дози нітрендипіну.

*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 цей препарат.

Лікарський засіб містить менше ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на одну таблетку, тобто

практично не містить натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

Лікарський засіб протипоказано застосовувати у період вагітності та грудного годування.

#### Вагітність

Нітресан® протипоказаний під час вагітності (див. розділ «Протипоказання»).

Дані щодо застосування вагітним жінкам відсутні або обмежені. В дослідженнях, які були проведені на тваринах, дози нітренидипіну, що досліджувалися, були токсичними як для матері, так і для потомства. Це проявлялося рядом легких мальформацій у дитинчат.

#### Період годування груддю

Нітренидипін проникає у грудне молоко. Вплив нітренидипіну на новонародженого/немовля невідомий. Нітресан® не слід приймати під час грудного годування (див. розділ «Протипоказання»).

#### Фертильність

В окремих випадках екстракорпорального запліднення застосування антагоністів кальцію було пов'язано з оборотними біохімічними змінами в головній частині сперматозоїдів, що могло призвести до порушення функції сперматозоїдів. У випадку чоловіків, у яких повторне екстракорпоральне запліднення не було успішним і не вдалося знайти іншої причини, антагоністи кальцію слід розглядати як можливу причину. З огляду на можливий вплив на фертильність, слід розглянути альтернативний варіант лікування, якщо планується вагітність.

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

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

#### **Спосіб застосування та дози.**

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

*Категорично забороняється запивати грейпфрутовим соком!*

Діюча речовина нітренидипін чутлива до світла, тому таблетки слід виймати з блістера тільки

перед застосуванням.

#### Нітресан® 10 мг

1 таблетка препарату Нітресан® 10 мг два рази на добу (вранці та ввечері), що становить 20 мг нітрєндипіну 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.

#### Нітресан® 20 мг

1 таблетка препарату Нітресан® 20 мг один раз на добу (вранці), що становить 20 мг нітрєндипіну 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.

Одночасний прийом з інгібіторами CYP3A4 або індукторами CYP3A4 може призвести до необхідності коректування дози нітрєндипіну або неможливості використовувати нітрєндипін.

#### Особливі групи пацієнтів

##### *Порушення функції печінки*

Метаболізм нітрєндипіну може сповільнюватися, 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 нітрєндипіну на добу)

під ретельним наглядом лікаря.

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

##### *Порушення функції нирок*

Пацієнтам із порушеннями функції нирок легкого та середнього ступеня тяжкості не потрібно спеціального коригування доз.

#### *Діти.*

Лікарський засіб не застосовують дітям (до 18 років) у зв'язку з відсутністю даних щодо ефекту його впливу та безпечного застосування.

## ***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 з подальшою інфузією кальцію (необхідно при цьому не допустити можливого розвитку гіперкальціємії). У таких випадках також ефективні і катехоламіни, але в значно вищих дозах. Подальше лікування симптоматичне.

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

## ***Побічні реакції.***

Побічні реакції, що зустрічаються при застосуванні нітрендипіну, класифіковані за системами органів і 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 імунної системи:*

Нечасто: алергічні реакції, включаючи шкірні реакції та алергічні набряки / ангіонабряки.

*Психічні порушення:*

Часто: відчуття тривоги

Нечасто: проблеми зі сном.

*З боку нервової системи:*

Часто: головний біль (особливо на початку лікування, проходить з часом).

Нечасто: запаморочення, втомлюваність, мігрень, гіпестезія, вертиго.

*З боку органів зору:*

Нечасто: зорові порушення.

*З боку органів слуху і вестибулярного апарату:*

Нечасто: тинітус.

*Порушення з боку серця:*

Часто: серцебиття.

Нечасто: стенокардія, тахікардія, аритмія, біль у грудях.

Частота невідома: інфаркт міокарда.

*Порушення з боку судин:*

Часто: набряки, розширення судин, гіперемія та почервоніння шкіри, відчуття тепла (еритема).

Нечасто: гіпотензія.

*З боку дихальної системи:*

Нечасто: задишка, носова кровотеча.

*З боку травної системи:*

Часто: метеоризм.

Нечасто: нудота, блювання, шлунково-кишкові та абдомінальні болі, сухість у роті, запор, гіперплазія ясен, диспепсія, гастроентерит.

*З боку печінки та жовчовивідних шляхів:*

Нечасто: порушення функції печінки (підвищення рівнів печінкових трансаміназ).

*З боку нирок та сечовивідних шляхів:*

Нечасто: поліурія.

*З боку кістково-м'язової системи:*

Нечасто: міалгія.

*Загальні порушення та реакції в місці введення:*

Часто: нездужання.

Нечасто: невизначені болі.

**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. с. / PRO.MED.CS Praha a. s.

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

Телчка 377/1, Міхле, Прага 4, 140 00, Чеська Республіка /

Telcska 377/1, Michle, Praha 4, 140 00, Czech Republic.