

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

Кордипін XL

(Cordipin® XL)

Склад:

діюча речовина: nifedipine;

1 таблетка з модифікованим вивільненням містить 40 мг ніфедипіну;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, целюлоза, лактози моногідрат, магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний, макрогол 400, тальк, макрогол 6000, гіпромелоза, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки з модифікованим вивільненням.

Основні фізико-хімічні властивості:

червоно-коричневого кольору круглі двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

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

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ніфедипін є антагоністом кальцію 1,4-дигідропіридинового типу. Антагоністи кальцію гальмують трансмембранний потік іонів кальцію у клітину через уповільнення кальцієвого каналу. Як специфічний та потужний антагоніст кальцію ніфедипін діє зокрема на клітини міокарда та гладких м'язів коронарних артерій, а також зменшує периферичний судинний опір. Основною дією ніфедипіну є розслаблення гладких м'язів коронарних артерій та периферичних судин. Кордипін XL з контрольованим вивільненням ніфедипіну розроблений для досягнення ефекту при клінічному застосуванні раз на добу.

При артеріальній гіпертензії головною дією ніфедипіну є периферична вазодилатація, що приводить до зниження периферичного судинного опору. Застосування ніфедипіну 1 раз на добу забезпечує 24-годинний контроль підвищеного артеріального тиску. Ніфедипін зменшує артеріальний тиск таким чином, що відсоток зниження прямо пов'язаний з початковим рівнем тиску. У людей з нормальним рівнем артеріального тиску ніфедипін має незначний вплив або взагалі не впливає на артеріальний тиск.

При стенокардії ніфедипін зменшує периферичний та коронарний опір судин, збільшуючи коронарний потік крові, серцевий викид та ударний об'єм, водночас зменшуючи постнавантаження.

Також ніфедипін субмаксимально розширює як чисті коронарні артерії, так і атеросклерозовані, таким чином захищаючи серце від спазму коронарних артерій, покращуючи перфузію ішемізованого міокарда.

Ніфедипін зменшує частоту нападів болю та ішемічних змін на ЕКГ незалежно від відносного внеску спазму коронарних артерій та атеросклерозу.

Діти

Нааявні обмежені дані щодо порівняння ніфедипіну з іншими антигіпертензивними засобами у різних лікарських формах та в різних дозуваннях для лікування гострої артеріальної гіпертензії та довгострокової артеріальної гіпертензії. Ніфедипін продемонстрував гіпотензивні ефекти, але рекомендовані дози, безпека та вплив на серцево-судинний результат залишаються невстановленими. Лікарські форми для дітей відсутні.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Ніфедипін майже повністю всмоктується з травного тракту. Ніфедипін піддається активному метаболізму при першому проходженні через печінку, і системна біодоступність прийнятого внутрішньо ніфедипіну становить 50–70 %. Вивільнення ніфедипіну з таблеток з модифікованим вивільненням відбувається повільніше і досягає максимальної концентрації у сироватці крові через 4–6 годин після прийому; його дія триває 24 години.

Розподіл

Ніфедипін зв'язується з білками плазми, головним чином альбуміном, на 94–99 %. Дослідження на тваринах продемонстрували, що вивільнений ніфедипін розподіляється по всіх органах і тканинах. Концентрація у серцевому м'язі була вищою, ніж у скелетних м'язах. Ні ніфедипін, ні його метаболіти не накопичуються у тканинах.

Метаболізм

Ніфедипін майже повністю метаболізується у печінці за допомогою цитохромного P450 ізоензиму CYP3A4. Метаболіти є фармакологічно неактивними. У пацієнтів з порушеною функцією печінки метаболізм дещо уповільнений.

Виведення

80 % метаболітів виводиться із сечею, решта – з фекаліями. Менше 0,1 % ніфедипіну у незміненому вигляді виводиться із сечею. Період напіввиведення після перорального прийому таблетки з модифікованим вивільненням становить 8–10 годин; він може бути дещо подовженим у пацієнтів з нирковою недостатністю. При необхідності в таких випадках зменшують дозу препарату. У незначних кількостях ніфедипін проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр, можливо, плацентарний бар'єр, а також проникає у материнське молоко.

При гемодіалізі препарат практично не видаляється. Для видалення препарату буде корисним плазмаферез.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Профілактика стабільної стенокардії напруги – як монотерапія або в комбінації з бета-блокаторами (вазоспастична та стабільна стенокардія напруги).

Протипоказання.

Кордипін XL протипоказано застосовувати: пацієнтам із підвищеною чутливістю до ніфедипіну або до інших дигідропіридинів через ризик перехресної реактивності; пацієнтам із підвищеною чутливістю до будь-якого компонента препарату.

Кордипін XL протипоказано застосовувати у випадку кардіогенного шоку, аортального стенозу високого ступеня, нестабільної стенокардії або під час та протягом 4 тижнів після інфаркту міокарда.

Кордипін XL не застосовувати для лікування гострого нападу стенокардії.

Безпека Кордипіну XL не досліджена для лікування зляканої гіпертензії.

Кордипін XL не застосовувати для вторинної профілактики інфаркту міокарда.

Через тривалу дію Кордипін XL не слід призначати пацієнтам з порушенням функції печінки.

Протипоказана комбінація Кордипіну XL з рифампіцином через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі крові внаслідок індукції ферментів.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Лікарські засоби, що впливають на ніфедипін.

Ніфедипін метаболізується за допомогою системи цитохрому P450 3A4, розташованої у слизовій оболонці кишечника та печінці. Препарати, які пригнічують або індують цю систему ферментів, можуть змінювати перше проходження (після перорального введення) або кліренс ніфедипіну (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід враховувати ступінь, а також тривалість взаємодії при застосуванні ніфедипіну з наступними препаратами:

рифампіцин значною мірою індукує систему цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні з рифампіцином біодоступність ніфедипіну значно зменшується, і таким чином його ефективність знижується. Тому застосування комбінації ніфедипіну з рифампіцином протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

При одночасному застосуванні з інгібіторами системи цитохрому P450 3A4 слід контролювати артеріальний тиск і при необхідності зменшити дозу ніфедипіну. Наразі немає офіційних досліджень, щоб оцінити взаємодію ніфедипіну і таких лікарських засобів.

Лікарські засоби, що посилюють дію ніфедипіну:

- макроліди (наприклад, еритроміцин);
- інгібітори анти-VІІІ-протеази (наприклад, ритонавір);
- азольні протигрибкові засоби (наприклад, кетоконазол);
- флуоксетин;
- нефазодон;
- хінупристин/дальфопристин;
- цизаприд;
- вальпроєва кислота;
- циметидин;
- дилтіазем.

При одночасному застосуванні з індукторами системи цитохрому P450 3A4 слід стежити за реакцією організму на ніфедипін і при необхідності збільшити його дозу. При відміні супутнього препарату доза ніфедипіну має бути зменшена.

Лікарські засоби, що зменшують дію ніфедипіну:

- рифампіцин;
- фенітоїн;

- карбамазепін;
- фенобарбітал.

Вплив ніфедипіну на інші лікарські засоби

При одночасному застосуванні з антигіпертензивними засобами ніфедипін може збільшувати антигіпертензивний ефект.

В окремих випадках при одночасному застосуванні з β -блокаторами повідомлялося про погіршення серцевої недостатності.

Дигоксин.

При одночасному застосуванні з дигоксином може зменшитися кліренс дигоксину, що призводить до зростання його концентрації у плазмі крові. Рекомендується контролювати пацієнтів щодо симптомів передозування дигоксином і у разі необхідності відкоригувати дозу.

Хінідин.

При супутньому застосуванні ніфедипін може зменшувати рівень хінідину у плазмі крові, тоді як після його відміни в окремих випадках може спостерігатися виразне збільшення рівня хінідину. Тому після додавання або відміни ніфедипіну необхідно перевірити концентрацію хінідину у плазмі крові та у разі необхідності відповідним чином відкоригувати дозу. Артеріальний тиск слід ретельно контролювати, дозу ніфедипіну слід зменшити при необхідності.

Такролімус.

Такролімус метаболізується системою цитохрому P450 3A4. За наявними даними доза такролімусу у разі одночасного прийому з ніфедипіном може бути зменшена в окремих випадках. Рекомендується контролювати концентрацію такролімусу у плазмі крові і, у разі необхідності, зменшити його дозу.

Взаємодія з продуктами харчування.

Грейпфрутовий сік інгібує систему цитохрому P450 3A4. Одночасне вживання з ніфедипіном може збільшити концентрацію останнього у плазмі крові та подовжити дію ніфедипіну через зменшення ефекту першого проходження або зменшення кліренсу і, як результат, збільшити його гіпотензивну дію. Після регулярного вживання грейпфрутового соку цей ефект може тривати протягом принаймні трьох днів після останнього вживання соку. Слід уникати вживання грейпфрутів/ грейпфрутового соку при застосуванні ніфедипіну.

Інші взаємодії.

Ніфедипін може дати хибний результат при спектрофотометричному визначенні ванілілмигдалевої кислоти. Однак результати дослідження високоефективної рідинної хроматографії не змінюються.

Особливості застосування.

Таблетки Кордипін XL ковтати цілими, у жодному разі не слід ламати, роздавлювати або розжовувати.

Слід з обережністю застосовувати пацієнтам із артеріальною гіпотензією через ризик подальшого зниження артеріального тиску крові, особливо пацієнтам із вираженою артеріальною гіпотензією (систоличний тиск менше 90 мм. рт. ст.). Кордипін XL не слід застосовувати вагітним, якщо тільки клінічний стан вагітної не потребує лікування ніфедипіном. Застосування Кордипіну XL слід розглядати тільки для жінок із тяжкою артеріальною гіпертензією, які не чутливі до стандартної терапії.

При застосуванні препарату одночасно з внутрішньовенним введенням магнію сульфату необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску через можливість його значного зниження, що може зашкодити матері та плоду (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

У період годування груддю Кордипін XL не рекомендований, оскільки ніфедипін виділяється з грудним молоком; вплив ніфедипіну на немовля невідомий (див. «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Слід спостерігати за пацієнтами із порушенням функції печінки, у тяжких випадках слід розглянути зменшення дози.

Кордипін XL можна одночасно приймати із бета-блокаторами та іншими антигіпертензивними засобами, проте слід враховувати можливість виникнення постуральної гіпотензії внаслідок адитивного ефекту. Кордипін XL не запобігає виникненню ефекту рикошету після відміни інших антигіпертензивних препаратів.

Кордипін XL слід з обережністю застосовувати пацієнтам із низьким серцевим резервом через можливість погіршення серцевої недостатності. Спостерігалось погіршення серцевої недостатності при застосуванні ніфедипіну.

Застосування Кордипіну XL хворим на цукровий діабет може потребувати корекції лікування. Слід з особливою обережністю призначати препарат пацієнтам, які перебувають на гемодіалізі, за умов злоякісної гіпертензії або гіповолемії, оскільки розширення кровоносних судин може спричинити значне зниження артеріального тиску.

Ніфедипін метаболізується через систему цитохрому P450 3A4. Зважаючи на це, препарати, що інгібують або індують цю систему ферментів, можуть змінювати ефект першого проходження або кліренс ніфедипіну.

До препаратів, які є слабкими або помірними інгібіторами системи цитохрому P450 3A4 та можуть призводити до збільшення концентрації ніфедипіну у плазмі, належать:

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

При супутньому застосуванні Кордипіну XL із цими препаратами необхідно контролювати артеріальний тиск та в разі необхідності розглянути питання про зниження дози ніфедипіну. *Особливі застереження щодо допоміжних речовин.* Кордипін XL містить лактозу, тому його не слід приймати пацієнтам із рідкісною спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або глюкозо-галактозної мальабсорбцією.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Кордипін XL не слід застосовувати у період вагітності, якщо тільки клінічний стан вагітної не потребує лікування ніфедипіном.

Дослідження на тваринах показали ембріотоксичність, фетотоксичність і тератогенність препарату.

Результатів відповідних і добре контрольованих досліджень застосування препарату вагітним жінкам немає.

Специфічний пренатальний ризик не ідентифікований, проте повідомлялося про збільшення випадків перинатальної асфіксії, кесаревого розтину, а також передчасних пологів та затримки внутрішньоутробного розвитку. Невідомо, чи пов'язані ці випадки з артеріальною гіпертонією та її лікуванням, чи із дією саме ніфедипіну.

Недостатньо наявної інформації, щоб виключити несприятливий вплив препарату на плід та новонароджених, тому будь-яке застосування препарату у період вагітності вимагає дуже ретельної індивідуальної оцінки співвідношення ризик/користь. Питання про терапію препаратом слід розглядати тільки у випадку, коли всі інші схеми лікування не показані або виявилися неефективними.

При внутрішньовенному застосуванні блокаторів кальцієвих каналів, в тому числі ніфедипіну, для зниження пологової діяльності та/або одночасному застосуванні бета-2-агоністів повідомлялося про гострий набряк легень (особливо у разі багатоплідної вагітності).

Годування груддю.

Ніфедипін проникає у грудне молоко. Концентрація ніфедипіну у грудному молоці порівнянна із концентрацією у сироватці крові. Для зменшення впливу на немовля годування груддю слід відкласти на 3–4 години після застосування лікарських форм із негайним вивільненням ніфедипіну.

Фертильність

Окремі експерименти *in vitro* виявили взаємозв'язок між застосуванням антагоністів кальцію, зокрема ніфедипіну, та оборотними біохімічними змінами головки сперматозоїдів, що погіршують спроможність останніх до запліднення. Якщо спроби запліднення *in vitro* виявляються неуспішними, при відсутності інших пояснень антагоністи кальцію, зокрема ніфедипін, можуть розглядатися як можлива причина цього явища.

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

Реакції на препарат, які відрізняються за інтенсивністю у різних пацієнтів, можуть порушувати здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. Особливо це стосується початку лікування, переходу на інший препарат або одночасного вживання алкоголю.

Спосіб застосування та дози.

Дозування призначає лікар індивідуально залежно від стану та ступеня тяжкості захворювання пацієнта і його чутливості до препарату. Визначається ефективність лікування і дозування залежно від рівня артеріального тиску та/або частоти і тяжкості нападів стенокардії.

За хворими з обмеженою функцією печінки встановлюють ретельний нагляд, при необхідності їм знижують дозу препарату.

Хворим з тяжкими порушеннями кровопостачання головного мозку (тяжке цереброваскулярне захворювання) препарат призначають у зменшених дозах. Звичайна початкова та підтримуюча доза Кордипіну XL у всіх випадках становить 1 таблетку 1 раз на добу.

Пацієнтам слід приймати таблетки до, під час або після сніданку, запиваючи їх склянкою води. Не слід ламати, роздавлювати або розжовувати таблетки.

Пацієнтів потрібно проінструктувати, що лікарський препарат слід приймати регулярно в один і той самий час доби в дозах, що не перевищують рекомендовані. Якщо було пропущено дозу, то необхідно прийняти її якомога швидше; однак, якщо час прийому наступної дози настане через кілька годин, пропущену дозу приймати не слід. У такому разі наступну дозу треба приймати у звичний час. Ніколи не слід приймати подвійну дозу.

Діти.

Безпека та ефективність ніфедипіну для дітей вивчена недостатньо, тому цей препарат не призначають дітям (віком до 18 років).

Передозування.

Симптоми

Симптоми, що спостерігаються при тяжкій інтоксикації після прийому високих доз ніфедипіну: порушення свідомості аж до коматозного стану, артеріальна гіпотензія, тахікардія, брадикардія, гіперглікемія, метаболічний ацидоз, гіпоксія, кардіогенний шок з набряком легенів.

Лікування

У разі необхідності лікування передозування пріоритетним є виведення ніфедипіну і відновлення стабільного стану серцево-судинної системи. Виведення повинне бути якомога повнішим, включаючи тонкий кишечник для запобігання подальшої абсорбції активної речовини.

Перевага обробки шлунка є невизначеною.

1. Застосування активованого вугілля (50 г для дорослих, 1 г/кг для дітей) протягом 1 години після прийому потенційно токсичної кількості.

Немає доказів, що пізнє введення активованого вугілля може бути корисним після застосування препаратів з пролонгованою дією (модифікованим вивільненням).

2. Як альтернативу слід розглянути промивання шлунка у дорослих протягом 1 год після прийому потенційно небезпечних для життя доз.

3. Застосування активованого вугілля кожні 4 години та одноразово осмотичного проносного (наприклад, сорбіт, лактулоза або магнію сульфат).

4. Після застосування високих доз препарату за пацієнтами без симптомів передозування слід спостерігати протягом не менше 4 годин та протягом 12 годин після застосування препарату з модифікованим вивільненням.

Гемодіаліз є неефективним при видаленні ніфедипіну з організму. Рекомендовано застосувати плазмаферез через високий рівень зв'язування з білками плазми крові та відносно низький обсяг розподілу.

Артеріальну гіпотензію з наступним кардіогенним шоком та артеріальною вазодилатацією можна лікувати кальцієм (10–20 мл 10 % розчину глюконату кальцію вводити внутрішньовенно протягом 5–10 хвилин). Якщо ефекти є недостатніми, то лікування може бути продовжено з контролем ЕКГ. При недостатньому підвищенні артеріального тиску кальцієм слід ввести судинозвужувальні симпатоміметики, такі як допамін або норадреналін. Дозування цих препаратів слід визначити у відповідь на реакцію пацієнта.

Симптоматичну брадикардію усувати за допомогою атропіну, β-симпатоміметиків, у більш тяжких випадках необхідне тимчасове застосування кардіостимулятора.

Слід з обережністю застосовувати додаткові об'єми рідини, щоб уникнути перевантаження серця.

Побічні реакції.

Побічні реакції, що можуть виникнути під час застосування ніфедипіну, розподілені на такі групи згідно з їхньою частотою:

- часто ($> 1/100$ – $< 1/10$);
- нечасто ($> 1/1000$ – $< 1/100$);
- рідко ($> 1/10000$ – $< 1/1000$);
- невідомо (не можна визначити за наявними даними).

У межах кожної групи за частотою побічні реакції представлені у порядку зменшення серйозності.

Система органів	часто	нечасто	рідко	невідомо
З боку системи крові та лімфатичної системи				агранулоцитоз лейкопенія
З боку імунної системи		алергічні реакції алергічний набряк/ набряк Квінке (включаючи набряк гортані*)	свербіж кропив'янка висипання	анафілактична/ анафілактоїдна реакція
Порушення психіки		тривожність порушення сну		
З боку метаболізму та травлення				гіперглікемія
З боку нервової системи	головний біль	вертиго мігрень запаморочення тремор	парестезія дизестезія	гіпестезія сонливість
З боку органів зору		порушення зору		біль в очах
З боку серця		тахікардія відчуття серцебиття		біль у грудях (стенокардія)
З боку судин	набряки (включаючи периферичні набряки) вазодилатація	артеріальна гіпотензія синкопе		
З боку дихальних шляхів, грудної		носова кровотеча		диспное гострий набряк легень**

Система органів	часто	нечасто	рідко	невідомо
клітки та середостіння		закладеність носа		
З боку шлунково-кишкового тракту	запор	біль у животі нудота диспепсія метеоризм сухість у ротовій порожнині	гіпертрофія ясен	блювання недостатність гастроєзофагеального сфінктера
З боку печінки та жовчовивідних шляхів		транзиторне підвищення ферментів печінки		жовтяниця
З боку шкіри та підшкірних тканин		еритема		токсичний епідермальний некроліз реакція фоточутливості пурпура
З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини		судоми м'язів припухлість суглобів		артралгія міалгія
З боку нирок та сечовивідних шляхів		поліурія дизурія		
З боку репродуктивної системи та молочних залоз		імпотенція		
Загальні порушення	погане самопочуття	неспецифічні болі озноб		

* Може бути небезпечним для життя

** Це явище спостерігалось при застосуванні заходів, направлених на зниження пологової діяльності.

У пацієнтів зі зляканою гіпертензією та гіповолемією, які знаходяться на діалізі, може відбутися значне зниження артеріального тиску у результаті вазодилатації.

Термін придатності.

5 років.

Умови зберігання.

Для лікарського препарату не потрібні спеціальні умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

КРКА, д.д., Ново место/KRKA, d.d., Novo mesto.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, Словенія/Smarjeska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.