

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування препарату

Кордипін ретард

(Cordipin® retard)

Склад:

діюча речовина: 1 таблетка пролонгованої дії містить 20 мг ніфедипіну,

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, гліцерилпальмітостеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію лаурилсульфат, магнію стеарат, повідон, сополімер кислоти метакрилової, тальк, титану діоксид (E 171), макрогол, барвник хіноліновий жовтий (E 104).

Лікарська форма Таблетки пролонгованої дії.

Фармакотерапевтична група. Селективні антагоністи кальцію з переважним впливом на судини, похідні дигідропіридину. Код АТС C08C A05.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Лікування артеріальної гіпертензії.
- Лікування стенокардії (головним чином вазоспастичної та хронічної стабільної стенокардії).

Протипоказання.

- Підвищена чутливість до ніфедипіну або будь-якого компонента препарату;
- підвищена чутливість до інших дигідропіридинів;
- кардіогенний шок;
- аортальний стеноз високого ступеня;
- порфірія;
- стан під час або протягом місяця після інфаркту міокарда;
- застосування у комбінації з рифампіцином (через неможливість досягти ефективних рівнів ніфедипіну у плазмі внаслідок індукції ферментів);
- нестабільна стенокардія;
- протипоказано застосування у пацієнтів із запальними захворюваннями кишечника або хворобою Крона;
- не застосовується для вторинної профілактики інфаркту міокарда.

Спосіб застосування та дози.

Дозування завжди коригується залежно від стану та ступеня тяжкості захворювання пацієнта. За ефективністю лікування спостерігають, і дозування коригується залежно від рівня артеріального тиску та /або частоти і тяжкості нападів стенокардії.

Звичайна початкова та підтримуюча доза Кордипіну ретарду у всіх випадках становить 1 таблетку 2 рази на добу. За необхідності доза може бути збільшена до 2 таблеток 2 рази на добу. Для пацієнтів зі стенокардією Принцметала (вазоспастичною) добова доза може бути збільшена до максимальної дози 60 мг.

Пацієнти повинні приймати таблетки, запиваючи їх склянкою води. Не слід ламати, роздавлювати або розжовувати таблетки. Таблетки можна приймати до, під час або після їди. Пацієнтів потрібно проінструктувати, щоб вони приймали препарат регулярно, щоденно в один і той самий час, і попередити, щоб вони самостійно не збільшували призначену їм дозу. Вони ніколи не повинні подвоювати дозу, якщо до цього пропустили прийом таблетки.

Побічні реакції.

Побічні реакції, як правило, є тимчасовими та легкими, і зазвичай не вимагають припинення лікування. Частіше вони спостерігаються на початковому етапі лікування. У разі виникнення виражених побічних реакцій лікування ніфедипіном слід припинити.

Побічні реакції, що можуть виникнути під час застосування ніфедипіну, класифіковані в такі групи згідно з їх частотою:

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

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

Побічні реакції зазначені згідно з системами органів.

З боку серцевої системи

- Часто: прискорене серцебиття;
- нечасто: тахікардія, непритомність;
- рідко: випадки безсимптомної ішемії міокарда, загострення наявної ішемії міокарда, порушення серцевої провідності.

З боку системи крові та лімфатичної системи

- Рідко: тромбоцитопенія, анемія, лейкопенія, пурпура, апластична анемія.

З боку нервової системи

- Часто: головний біль, запаморочення, втома;
- нечасто: парестезія, підвищена збудливість, порушення сну (безсоння, сонливість, неспокійний сон), порушення рівноваги, мігрень;
- рідко: тремтіння, розлад координації рухів, відчуття небезпеки, дизестезія.

З боку органів зору

- Рідко: тимчасова сліпота при максимальній концентрації ніфедипіну у сироватці, тимчасова ішемія сітківки, надмірне слюзовиділення (лакримація);
- Дуже рідко: зменшення гостроти зору.

З боку органів слуху та внутрішнього вуха

- Дуже рідко: дзвін у вухах.

З боку дихальних шляхів, грудної клітки та середостіння

- нечасто: диспное;
- рідко: носова кровотеча;
- дуже рідко: інфекції верхніх дихальних шляхів, кашель та закладеність носа.

З боку шлунково-кишкового тракту

- Часто: запор;
- нечасто: діарея, нудота, коліки в животі, сухість у ротовій порожнині, метеоризм;
- рідко: блювання, гіпертрофія ясен, відрижка;
- дуже рідко: випороження чорного кольору, печія, порушення смаку.

З боку нирок та сечовивідних шляхів:

- Нечасто: поліурія, ніктурія;
- рідко: гематурія, дизурія.

З боку шкіри та підшкірних тканин

- Нечасто: висипання, свербіж, почервоніння, еритема щік (почервоніння обличчя);
- рідко: кропив'янка, надмірне потовиділення, озноб;
- дуже рідко: токсикодермальний некроліз, синдром Стівенса-Джонсона, ексfolіативний дерматит, поліморфна еритема, реакція фоточутливості, алопеція.

З боку імунної системи

- Нечасто: ангіоневротичний набряк;
- дуже рідко: анафілактична/анафілактоїдна реакція.

З боку скелетно-м'язового апарату та сполучної тканини

- Нечасто: болі в спині, міалгія, набряки суглобів;
- рідко: подагра, артралгія, артрит з наявністю позитивних антиядерних антитіл;
- дуже рідко: м'язові судоми.

З боку метаболізму та травлення

- Дуже рідко: гіперглікемія (особливо у хворих на цукровий діабет), збільшення маси тіла.

З боку судинної системи

- Часто: набряк ступнів, щиколоток чи гомілок, вазодилатація;
- нечасто: артеріальна гіпотензія, симптоматична гіпотензія, ортостатична гіпотензія.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

- Рідко: холестаз;
- дуже рідко: алергічний гепатит, жовтяниця.

З боку репродуктивної системи та молочних залоз

- Дуже рідко: гінекомастія, імпотенція.

Загальні порушення та порушення умов введення

- Часто: погане самопочуття;
- нечасто: гарячка.

Психічні розлади

- Дуже рідко: депресія, параноїдальний синдром, тривога, зниження лібідо.

Ніфедипін може впливати на результати певних лабораторних досліджень (підвищений рівень лужної фосфатази, АЛТ, АСТ, ЛДГ, підвищена концентрація сечовини та креатиніну у сироватці, позитивна реакція Кумбса). Ці зміни не обов'язково пов'язані з клінічними ознаками (хоча повідомлялося про випадки холестазу та жовтяниці). У деяких пацієнтів може спостерігатися клінічно незначне зменшення кількості тромбоцитів і збільшення часу кровотечі.

Передозування.

Симптоми

Першим симптомом передозування є зазвичай артеріальна гіпотензія. Після прийому великої кількості таблеток може спостерігатися шоківий стан, брадикардія або тахікардія, серцева недостатність, нудота, блювання, сонливість, запаморочення, сплутаність свідомості, летаргія, метаболічний ацидоз або навіть кома та судоми. Як правило, симптоми тривають декілька годин.

Дії при передозуванні

У разі прийому великої кількості таблеток необхідно вжити заходів, спрямованих на видалення препарату зі шлунково-кишкового тракту (промивання шлунка, прийом активованого вугілля та проносного засобу). У разі виникнення артеріальної гіпотензії пацієнта слід розмістити у положення лежачи з піднятими вгору ногами і швидко відновити об'єм рідини та ввести замінники плазми крові. Якщо такий захід виявиться неефективним, слід спробувати симпатоміметики (допамін, добутамін або норадреналін) з метою підвищення зниженого артеріального тиску. Під час лікування необхідно контролювати роботу серця, дихання, об'єм циркулюючої рідини та сечовиділення.

Дія ніфедипіну як кардіодепресанта пригнічується кальцієм у формі 10 % глюконату кальцію або хлориду кальцію (хлорид кальцію не слід призначати хворим на ацидоз). Якщо такий захід виявиться неефективним, слід також призначити глюкагон.

При брадикардії призначають атропін та орципреналін; у більш тяжких випадках необхідне тимчасове застосування кардіостимулятора.

Гемодіаліз, гемоперфузія та плазмаферез є неефективними при видаленні ніфедипіну з організму.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування ніфедипіну протипоказане під час вагітності (до 20 тижнів).

Результатів відповідних і добре контрольованих досліджень застосування препарату вагітним немає.

Дослідження на тваринах показали ембріотоксичність, фетотоксичність і тератогенність препарату.

Ніфедипін можна призначати для лікування вагітних, лише коли потенційна користь для матері перевищує потенційні ризики для плода.

Ніфедипін потрапляє в грудне молоко, тому під час застосування препарату слід припинити годування груддю.

Діти.

Безпеку та ефективність застосування ніфедипіну дітям досліджували недостатньо; тому ніфедипін не слід призначати дітям.

Особливості застосування.

На початку лікування ніфедипіном та при підвищенні його дози може спостерігатися артеріальна гіпотензія, особливо у разі одночасного прийому ніфедипіну з бета-блокаторами. У деяких випадках одночасний прийом ніфедипіну та бета-блокаторів може призвести до серцевої недостатності, особливо на початку лікування ніфедипіном. Тому таких хворих потрібно перевіряти більш ретельно і частіше.

На початку лікування ніфедипіном та при підвищенні його дози у пацієнтів з тяжкою коронарною хворобою серця може розвинутися загострення ішемії (почастішання нападів стенокардії) у зв'язку з рефлекторною тахікардією.

Хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію, нестабільну стенокардію, діабет, виражену ниркову недостатність, виражену легеневу гіпертензію, а також пацієнтів літнього віку слід ретельно перевіряти на початковій стадії терапії ніфедипіном.

Пацієнти з порушеною функцією нирок

Для пацієнтів з порушеною функцією нирок коригування дози не потрібне

При вираженій артеріальній гіпотензії (систолический тиск нижче 90 мм рт. ст.), вираженій серцевій недостатності та тяжкому аортальному стенозі Кордипін ретард слід застосовувати з обережністю.

Даних щодо безпеки та ефективності застосування препарату вагітним на підставі добре контрольованих досліджень немає.

У ході досліджень на тваринах було виявлено низку ембріотоксичних, плацентотоксичних та фетотоксичних ефектів при введенні препарату під час та після періоду органогенезу.

На підставі наявних клінічних доказів специфічний пренатальний ризик не був встановлений, хоча повідомлялося про підвищення частоти випадків перинатальної асфіксії, пологів шляхом кесаревого розтину, а також передчасних пологів та внутрішньоутробної затримки росту. Остаточно не з'ясовано, чи є ці повідомлення наслідком наявності гіпертензії, її терапії або специфічного ефекту препарату.

Наявної інформації недостатньо, щоб виключити серйозні побічні ефекти, що впливають на плід або новонароджених дітей. Зважаючи на це, застосування препарату під час вагітності після 20 тижнів потребує дуже ретельної оцінки співвідношення ризику та користі від лікування, і питання про терапію препаратом слід розглядати тільки у випадку, коли всі інші тактики лікування або не показані, або виявилися неефективними.

При застосуванні ніфедипіну одночасно з внутрішньовенним введенням магнію сульфату необхідний ретельний моніторинг артеріального тиску через можливість значного зниження артеріального тиску, що може зашкодити матері та плоду.

Ніфедипін в дозі 20 мг не досліджувався при злоякісній гіпертензії. Не застосовується для лікування гострих нападів стенокардії, у пацієнтів з печінковою недостатністю, у пацієнтів з наявністю в анамнезі шлунково-кишкової, езофагеальної обструкції чи при будь-яких звуженнях шлунково-кишкового тракту, у пацієнтів з ілеостомією після проктоколонеکتомії.

Пацієнти з порушеною функцією печінки потребують ретельного моніторингу, а в тяжких випадках – зниження дози.

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 в плазмі, належать:

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

При супутньому застосуванні Кордипіну ретард з цими препаратами необхідно контролювати артеріальний тиск та в разі необхідності розглянути питання про зниження дози ніфедипіну.

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, за відсутності інших пояснень антагоністи кальцію, зокрема ніфедипін, можуть розглядатися як можлива причина цього явища. У пацієнтів на гемодіалізі із злоякісною гіпертонією і гіповолемією може виникати значне зниження артеріального тиску.

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

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

При одночасному застосуванні антигіпертензивних засобів, бета-блокаторів, діуретиків, гліцерилтринітрату та ізосорбїду з пролонгованою дією слід брати до уваги синергічний ефект ніфедипіну. Супутній прийом ніфедипіну та трициклічних антидепресантів може призвести до збільшення концентрацій цих препаратів у сироватці і посилення антигіпертензивної дії ніфедипіну.

У пацієнтів, які лікуються ніфедипіном, фентаніл може викликати артеріальну гіпотензію. Слід утриматися від прийому ніфедипіну щонайменше протягом 36 годин до планової операції з використанням анестезії на основі фентанілу.

Одночасний прийом ніфедипіну з циметидином або ранітидином може призвести до збільшення концентрацій у сироватці та посилення антигіпертензивної дії ніфедипіну. Циметидин діє на цитохромний ізоензим CYP3A4 як інгібітор. Ніфедипін слід з обережністю призначати пацієнтам, які вже приймають циметидин, і його дозування потрібно збільшувати більш поступово.

При одночасному прийомі з ніфедипіном рівень карбамазепіну та фенітоїну у сироватці може збільшитися. Стан пацієнтів, які приймають ніфедипін разом з фенітоїном або карбамазепіном, потрібно контролювати частіше. У разі виникнення симптомів токсичності або збільшення рівнів карбамазепіну або фенітоїну у сироватці дози цих препаратів необхідно зменшити відповідним чином.

Ніфедипін може зменшувати концентрацію хінідину у сироватці, тоді як хінідин може підвищувати чутливість пацієнта до дії ніфедипіну. У разі початку лікування ніфедипіном пацієнтів, які вже приймають хінідин, слід приділяти особливу увагу побічним ефектам ніфедипіну. Після додавання або припинення прийому необхідно перевірити концентрацію хінідину у сироватці і відповідним чином відкоригувати дозу хінідину.

Ніфедипін може призвести до токсичної дії сульфату магнію, що є причиною нервово-м'язової блокади. Одночасний прийом ніфедипіну та сульфату магнію не рекомендується через те, що він є небезпечним і може загрожувати життю пацієнта.

Під час одночасного прийому ніфедипіну з теофіліном або дигоксином може зрости концентрація теофіліну або дигоксину у сироватці. Рекомендується контролювати концентрацію теофіліну або дигоксину у сироватці і за необхідності відкоригувати дозу.

Рифампіцин значно індукує систему цитохрому P450 3A4. При одночасному застосуванні з рифампіцином біодоступність ніфедипіну значно знижується, і таким чином його ефективність знижується. Зважаючи на це, застосування комбінації ніфедипіну з рифампіцином протипоказане.

У разі одночасного прийому ніфедипіну з ітраконазолом (а також, можливо, з іншими азольними протигрибковими препаратами та еритроміцином і кларитроміцином, які діють на цитохромний ізоензим CYP3A4 як інгібітори) концентрація ніфедипіну у сироватці, його дія та частота побічних ефектів можуть зрости. Якщо спостерігаються побічні ефекти ніфедипіну, його дозу потрібно зменшити (за можливості) або припинити лікування протигрибковим препаратом.

Концентрація ніфедипіну у сироватці і його дія також можуть зрости у разі одночасного прийому з циклоспорином, індинавіром, ритонавіром або саквінавіром (інгібітори CYP3A4). Якщо спостерігаються побічні ефекти ніфедипіну, його дозу потрібно зменшити.

У разі одночасного прийому такролімусу та ніфедипіну концентрація такролімусу у сироватці може зрости (він метаболізується CYP3A4). Рекомендується контролювати концентрацію такролімусу в сироватці і за необхідності зменшити його дозу.

У пацієнтів, які приймають антикоагулянти на основі кумарину, після додавання ніфедипіну спостерігалось подовження протромбінового часу. Значимість цієї взаємодії не досліджувалася повною мірою.

Ніфедипін може змінити бронхіальну реактивність на метахолін. Перед неспецифічним бронхопровокаційним тестом із застосуванням метахоліну ніфедипін необхідно відмінити (за можливості). Одночасне вживання грейпфрутового соку може збільшити концентрацію ніфедипіну у сироватці, його гіпотензивну дію та частоту судинорозширювальних побічних ефектів.

Клінічне дослідження щодо вивчення ймовірності взаємодії ніфедипіну та певних інгібіторів анти-BIL протеази 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.

Клінічне дослідження щодо вивчення ймовірності взаємодії ніфедипіну та нефазодону, ще не проводилось. Відомо, що нефазодон інгібують *in vitro* опосередкований системою цитохрому P450 3A4 метаболізм інших препаратів. При одночасному застосуванні обох препаратів не можна виключити збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Одночасне застосування хінупристину/дальфопристину та ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

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

Одночасне застосування цизаприду і ніфедипіну може призводити до збільшення концентрації ніфедипіну в плазмі.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ніфедипін є антагоністом кальцію, що пригнічує приплив кальцію до клітин міокарда, гладких м'язів коронарної артерії та периферійних капілярів. Ніфедипін розширює коронарні артерії та зменшує м'язовий тонус коронарних артерій, тим самим збільшуючи приплив кисню. Водночас він зменшує загальний периферійний опір судин (постнавантаження), тим самим розвантажуючи серце. Послаблюючи роботу серця, він зменшує потребу в кисні. Нормалізація артеріального тиску відбувається через розширення системних артерій та артеріол, а також завдяки зменшенню загального периферійного опору судин. Особливо на початковому етапі лікування частота серцебиття та обсяг серця можуть зрости через активацію рефлексу барорецепторів. При довгостроковому лікуванні ніфедипіном частота серцебиття та обсяг серця повертаються до передтерапевтичних значень.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Після перорального прийому ніфедипін швидко та майже повністю всмоктується. Всмоктування ніфедипіну становить 50-60 %.

Вивільнення ніфедипіну з таблеток пролонгованої дії відбувається повільніше і досягає максимальної концентрації у сироватці крові через 2-4 години після прийому; його дія триває 10-12 годин.

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 в серцевому м'язі була вищою, ніж у скелетних м'язах. Ні ніфедипін, ні його метаболіти не накопичуються у тканинах.

Метаболізм

Ніфедипін майже повністю метаболізується в 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. Лише незначна кількість ніфедипіну у незміненому вигляді виводиться із сечею. Період напіввиведення після перорального прийому таблетки пролонгованої дії становить 8-10 годин; він може бути дещо подовженим у пацієнтів з нирковою недостатністю.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: круглі, трохи двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, жовтого кольору зі скошеними краями.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці для захисту від дії світла і вологи.
Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 15 таблеток у блістері, по 2 блістери у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. КРКА, д.д., Ново место, Словенія/KRKA, d.d., Novo mesto, Slovenia

Місцезнаходження.

Шмар'єшка цеста 6, 8501 Ново место, СловеніяŠmarjenska cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia.