

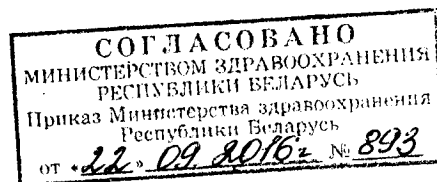
Инструкция по медицинскому применению
лекарственного средства

Кордипин® ретард

Таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой

Торговое название

Кордипин® ретард / Cordipin® retard



Международное непатентованное название

Нифедипин / Nifedipine

Лекарственная форма

Таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой

Состав

Каждая таблетка с замедленным высвобождением, покрытая оболочкой, содержит *активное вещество*: нифедипин 20 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, глицерил пальмитостеарат, тальк, кремния диоксид коллоидный безводный, натрия лаурилсульфат, магния стеарат, повидон.

Оболочка: метакриловой кислоты сополимер, тальк, титана диоксид (E171), макрогол, краситель хинолиновый желтый (E104).

Описание

Круглые, слегка двояковыпуклые таблетки желтого цвета, со скошенными краями, покрытые пленочной оболочкой.

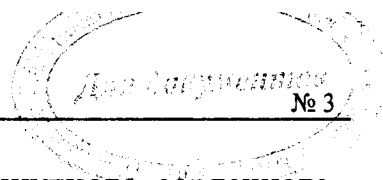
Фармакотерапевтическая группа

Производные дигидропиридина. Селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным влиянием на сосуды. Код АТХ: C08CA05.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Нифедипин ингибирует поступление кальция в клетки миокарда, гладкие мышцы коронарных артерий и периферические сосуды. Он расширяет коронарные артерии и снижает их мышечный тонус, тем самым, увеличивая поступление кислорода. В то же время препарат уменьшает периферическое сопротивление (постнагрузку), разгружая, таким образом, сердце. Вследствие уменьшения работы сердца снижается потребность организма в кислороде. Высокое артериальное давление нормализуется из-за расширения главных (магистральных) артерий и артериол, а также вследствие уменьшения периферического сопротивления.



В начале лечения частота сердечных сокращений и минутного сердечного выброса может увеличиваться вследствие рефлекторной активации барорецепторов. При длительном лечении нифедипином частота сердечных сокращений и минутный сердечный выброс возвращаются к исходным (до лечения) величинам.

Фармакокинетика

Всасывание

После перорального приема препарата всасывается от 50 до 60 % нифедипина.

Концентрация препарата достигает максимального значения в сыворотке крови через 2 - 4 часа после приема таблеток с замедленным высвобождением.

Распределение

Нифедипин связывается с белками плазмы, в основном с альбумином, на 94 – 99 %. Исследования на экспериментальных животных показали, что свободный нифедипин распределяется по всем органам и тканям. Концентрация препарата в сердечной мышце выше, чем в скелетных мышцах. Нифедипин и его метаболиты не накапливаются в тканях.

Метаболизм

Нифедипин почти полностью метаболизируется в печени в системе цитохрома P 450 изоферментом CYP3A4. Его метаболиты фармакологически неактивны. Препарат метаболизируется несколько медленнее у пациентов с нарушенной функцией печени.

Выведение

С мочой выделяется 80 % метаболитов нифедипина, остальные выделяются с фекалиями. Только незначительное количество неизмененного нифедипина экскретируется с мочой. Время полувыведения принятой внутрь таблетки с замедленным высвобождением составляет от 8 до 10 часов и может быть немногим дольше у пациентов с почечной недостаточностью.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия
- Хроническая стабильная стенокардия

Противопоказания

- Нестабильная стенокардия
- Пациенты, получающие лечение рифампицином
- Повышенная чувствительность к нифедипину и другим компонентам препарата
- Повышенная чувствительность к дигидропиридинам
- Кардиогенный шок
- Выраженный аортальный стеноз
- Порфирия

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- Беременность
- Период лактации
- Артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление ниже 90 мм рт.ст.)
- Коллапс
- Острый период инфаркта миокарда (в течение первых 4 недель)
- Возраст до 18 лет

Способ применения и дозы

Дозирование

Дозы препарата подбираются индивидуально в зависимости от тяжести заболевания и реакции пациента и корректируются с учетом клинического состояния больного.

Пациентам, страдающим тяжелыми формами нарушений мозгового кровообращения, следует назначать более низкие дозы.

Если не предусмотрено иное, для взрослых рекомендованы следующие дозы.

Хроническая стабильная стенокардия

1 таблетка (Кордипин ретард таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой, 20 мг) 2 раза в сутки (2 x 20 мг / сутки).

При необходимости доза может быть постепенно увеличена до 40 мг нифедипина 2 раза в сутки.

Артериальная гипертензия

1 таблетка 2 раза в сутки (2 x 20 мг / сутки).

При необходимости доза можно быть постепенно увеличена до 40 мг нифедипина 2 раза в сутки.

При одновременном применении с ингибиторами или индукторами СYP 3A4 может возникнуть необходимость в коррекции дозы нифедипина или в его отмене.

Дети и подростки

Кордипин ретард не рекомендован детям и подросткам младше 18 лет.

Эффективность и безопасность для данной категории пациентов не установлены. Доступные на данный момент данные представлены в разделе «Фармакологические свойства».

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

В связи с особенностями фармакокинетики нифедипина у пациентов пожилого возраста возможно потребуется назначение более низких поддерживающих доз препарата.

Пациенты с нарушением функции печени

Метаболизм нифедипина осуществляется преимущественно в печени. Следует осуществлять контроль состояния пациентов с нарушениями функции печени, в тяжелых случаях может потребоваться снижение дозы препарата.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Пациенты с нарушениями функции почек

На основании фармакокинетических данных, у пациентов с нарушением функции почек коррекции доз не требуется.

Способ применения

Для приема внутрь. Таблетки принимают не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости (например, стаканом воды), утром и вечером, желателно в одно и то же время каждый день, после еды. Таблетки не следует запивать грейпфрутовым соком.

Интервал между приемом таблеток должен составлять около 12 часов и быть не менее 6 часов.

Одновременный прием пищи замедляет, но не уменьшает всасывание препарата.

Препарат следует отменять постепенно, особенно в случае приема высоких доз.

Продолжительность лечения определяется врачом.

Побочное действие

Классификация частоты развития побочных эффектов согласно Всемирной организации здравоохранения: частые ($\geq 1 / 100$ до $< 1 / 10$); нечастые ($\geq 1 / 1\ 000$ до $< 1 / 100$); редкие ($\geq 1 / 10\ 000$ до $< 1 / 1\ 000$).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

- редкие: тромбопения, анемия, лейкопения, тромбоцитопеническая пурпура,
- очень редкие: агранулоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

- нечастые: аллергические реакции, аллергические отеки / ангионевротический отек (включая отек гортани¹⁾), зуд, экзема,
- редкие: крапивница,
- частота неизвестна: анафилактические / анафилактоидные реакции.

Нарушения метаболизма и питания

- редкие: гипергликемия.

Психические расстройства

- нечастые: чувство страха, нарушение сна.

Нарушения со стороны нервной системы

- очень частые: головная боль,
- частые: головокружение, помрачнение сознания, слабость,
- нечастые: мигрени, тремор, парестезия / дизестезия, сонливость, усталость, нервозность,
- редкие: гипестезия.

Нарушения со стороны органа зрения

- нечастые: нарушение зрения,
- частота неизвестна: резь в глазах.

Нарушения со стороны сердца

- частые: ощущение сердцебиения;
- нечастые: тахикардия, боли в груди (стенокардия²⁾),

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

- очень редкие: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны сосудов

- очень частые: отеки;

- частые: вазодилатация,

- нечастые: гипотензия, синкопальные состояния.

Нарушения со стороны системы органов дыхания

- нечастые: носовые кровотечения, заложенность носа, диспноэ.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

- частые: запор, тошнота,

- нечастые: боли в животе, диспепсия, метеоризм;

- редкие: гиперплазия десен, анорексия, чувство переполнения, отрыжка;

- частота неизвестна: рвота, эзофагит.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

- нечастые: транзиторное повышение печеночных ферментов,

- редкие: желтуха.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

- частые: эритромелалгия, особенно в начале лечения, повышенная потливость,

- нечастые: эритема,

- редкие: фоточувствительность, пурпура,

- очень редкие: эксфолиативный дерматит,

- частота неизвестна: токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани

- нечастые: мышечные спазмы, припухлость суставов, миалгия;

- частота неизвестна: артралгия.

Нарушения функции почек и мочевыводящих путей

- нечастые: полиурия, дизурия, при почечной недостаточности возможно временное ухудшение функции почек.

Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочной железы

- нечастые: эректильная дисфункция,

- редкие: гинекомастия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

- частые: общее недомогание,

- нечастые: неспецифические боли, озноб.

1 – может привести к опасному для жизни процессу.

2 – иногда, особенно в самом начале лечения, может привести к возникновению приступов стенокардии, а у пациентов с уже имеющейся стенокардией может наблюдаться учащение приступов, усиление их продолжительности и степени тяжести.

В отдельных случаях описывается возникновение инфаркта. У пациентов со злокачественной гипертонией и гиповолемией, находящихся на диализе, по причине вазодилатации может возникать значительное снижение артериального давления.

Передозировка

Симптомы

Кроме вышеуказанных побочных эффектов, в зависимости от тяжести интоксикации, могут наблюдаться значительное снижение артериального давления, тахикардия, боль в груди (стенокардия), коллапс, потеря сознания, в связи с подавлением функции синусового узла и замедлением предсердно-желудочкового проведения – узловая или желудочковая экстрасистолия (проявляется брадикардией и / или обмороком), подавление секреции инсулина. В тяжелых случаях возможны нарушения сознания с переходом в кому, гиперкалиемия, метаболический алкалоз, гипоксия, кардиогенный шок с отеком легких.

Лечение

Специфический антидот не известен, поэтому экстренная терапия должна быть направлена на выведение препарата из организма и восстановление стабильности сердечно-сосудистых функций.

На ранней стадии интоксикации первым терапевтическим вмешательством должно быть промывание желудка с активированным углем, при необходимости – с промыванием тонкой кишки. Полное удаление невсосавшегося нифедипина посредством промывания желудка и тонкой кишки особенно важно для предотвращения дальнейшего всасывания в случае приема препаратов замедленного высвобождения. Можно дать слабительное, но в случае отравления блокаторами кальциевых каналов следует принимать во внимание подавление моторики кишечника вплоть до атонии. Нифедипин не выводится при диализе, поэтому гемодиализ не показан, однако рекомендуется плазмаферез (ввиду высокой степени связывания нифедипина с белками и его относительно малого объема распределения).

Атропин и / или бета-симпатомиметики можно применять для симптоматического лечения брадикардии. При угрожающей жизни брадикардии следует применять временные водители сердечного ритма. Артериальную гипотензию, развившуюся вследствие кардиогенного шока и вазодилатации, следует устранять введением кальция (1 – 2 г кальция глюконата в / в в виде медленной инфузии), допамина (до 25 мкг/кг/мин), добутамина (до 15 мкг/кг/мин), адреналина и норадреналина. Дозы этих препаратов подбираются в зависимости от реакции пациента. Уровень кальция в сыворотке крови может быть нормальным или слегка повышен.

Во избежание перегрузки сердца инфузии следует проводить с осторожностью, с контролем гемодинамики.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами, а также другие виды взаимодействия

Лекарственные средства, оказывающие влияние на нифедипин

Метаболизм нифедипина в основном осуществляется посредством изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, локализирующегося в печени и

слизистой оболочке кишечника. Вещества, ингибирующие или индуцирующие данную ферментную систему, могут повлиять как на первое прохождение нифедипина через печень (при приеме перорально), так и на его клиренс.

Силу и длительность лекарственного взаимодействия следует принимать во внимание при назначении нифедипина с нижеперечисленными препаратами.

Препараты, ингибирующие цитохром P450 3A4

При сопутствующем применении препаратов, перечисленных далее, действующих как слабые или умеренные ингибиторы ферментной системы, следует контролировать артериальное давление и в случае необходимости снижать дозу нифедипина.

Макролидные антибиотики (например, эритромицин)

Специальные исследования не проводились. Известно, что некоторые макролидные антибиотики ингибируют метаболизм других лекарственных средств, осуществляемый цитохромом P450 3A4. Следовательно, при одновременном применении с эритромицином вероятность повышения плазменных концентраций нифедипина не может быть исключена.

Не смотря на принадлежность к классу макролидных антибиотиков, азитромицин не вовлечен в ингибирование системы цитохрома P450 3A4.

Ингибиторы ВИЧ-протеазы (ритонавир)

Клинические исследования возможного взаимодействия между нифедипином и ингибиторами ВИЧ-протеазы не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют систему цитохрома P450 3A4. Кроме того, исследования *in vitro* продемонстрировали ингибирование метаболизма нифедипина, осуществляемого цитохромом P450 3A4. При совместном применении не может быть исключено значительное повышение концентраций нифедипина в плазме, вызванное снижением метаболизма при первом прохождении через печень и выведения.

Азольные противогрибковые лекарственные средства (например, кетоконазол)

Исследования возможного лекарственного взаимодействия с нифедипином не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют систему цитохрома P450 3A4. При одновременном назначении пероральных форм значительное повышение биодоступности нифедипина вследствие снижения метаболизма при первом прохождении через печень не может быть исключено.

Флуоксетин

Клинические исследования возможного взаимодействия с нифедипином не проводились. Исследования *in vitro* продемонстрировали ингибирование метаболизма нифедипина, осуществляемого цитохромом P450 3A4. При совместном применении не может быть исключено значительное повышение сывороточных концентраций нифедипина.

Нефазодон

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИя
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Клинические исследования возможного взаимодействия с нифедипином не проводились. Известно, что нефазодон ингибирует метаболизм других лекарственных средств, осуществляемый цитохромом P450 3A4. При совместном применении значительное повышение концентраций нифедипина в плазме не может быть исключено.

Хинупристин / дальфопристин

Совместное применение может приводить к увеличению сывороточных концентраций нифедипина.

Вальпроевая кислота

Клинических исследований с нифедипином не проводилось. Поскольку было показано, что вальпроевая кислота вследствие угнетения активности ферментов повышает сывороточную концентрацию структурно родственного блокатора кальциевых каналов - нимодипина, нельзя исключить также и повышения концентраций нифедипина, а значит и усиления его эффективности.

Циметидин

Вследствие ингибирования системы цитохрома P450 3A4 возможно повышение сывороточных концентраций нифедипина и как следствие усиление его гипотензивного действия.

Трициклические антидепрессанты и вазодилататоры

Возможно усиление гипотензивного эффекта.

Цизаприд

В случае сопутствующего применения возможно повышение сывороточных концентраций нифедипина.

Препараты, индуцирующие цитохром P450 3A4

Рифампицин

Рифампицин в значительной степени индуцирует систему цитохрома P450 3A4. При одновременном применении возможно значительное снижение биодоступности и ослабление действия нифедипина. Совместное применение противопоказано.

Противоэпилептические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)

Фенитоин индуцирует систему цитохрома P450 3A4. При одновременном применении биодоступность и, соответственно, эффективность нифедипина снижаются. При совместном приеме следует контролировать клиническую реакцию и при необходимости повысить дозу нифедипина. В случае завершения терапии фенитоином может потребоваться изменение (уменьшение) дозы нифедипина. Клинических исследований по взаимодействию карбамазепина или фенобарбитала с нифедипином не проводилось. Т. к. оба эти препарата вследствие индукции ферментов снижают сывороточные концентрации аналогичного по структуре блокатора кальциевых каналов - нимодипина, то нельзя исключить и снижение концентраций нифедипина с соответствующим уменьшением его эффективности.

Влияние нифедипина на другие лекарственные средства*Гипотензивные препараты*

Нифедипин может усиливать гипотензивный эффект сопутствующих гипотензивных средств, таких как: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина (АТ-1), другие блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы ФДЭ5, альфа-метилдопа.

Бета-адреноблокаторы

При одновременном применении за пациентом требуется тщательное наблюдение, т. к. в ряде случаев усугублялась сердечная недостаточность.

Дигоксин

При одновременном применении возможно снижение клиренса дигоксина и, следовательно, увеличение его сывороточных концентраций. Поэтому в качестве меры предосторожности необходимо следить за появлением признаков передозировки дигоксина и при необходимости корректировать дозировку.

Теofilлин

Возможно повышение сывороточных концентраций теofilлина.

Винкрисдин

Снижается экскреция винкрисдина и, как следствие, повышается вероятность возникновения побочных реакций. Необходимо снижение дозы винкрисдина.

Цефалоспорины

При одновременном применении возможно повышение сывороточных концентраций цефалоспорина.

Хинидин

В ряде случаев при одновременном применении нифедипина и хинидина наблюдалось снижение концентрации хинидина в крови, а после отмены нифедипина - значительное ее повышение. Поэтому при назначении или отмене нифедипина на фоне лечения хинидином следует контролировать уровень хинидина и при необходимости корректировать его дозы. При добавлении хинидина к терапии нифедипином следует тщательно контролировать артериальное давление. При необходимости дозу нифедипина снижают.

Такролимус

Такролимус метаболизируется под действием системы цитохрома P450 3A4. Последние данные указывают на то, что при одновременном применении нифедипина и такролимуса доза последнего в отдельных случаях может быть снижена. Следует контролировать сывороточные концентрации такролимуса и в случае необходимости снижать его дозы.

Прием с пищей*Грейпфрутовый сок*

Грейпфрутовый сок ингибирует систему цитохрома P450 3A4. Применение нифедипина с грейпфрутовым соком вследствие снижения метаболизма при первом прохождении через печень или клиренса приводит к повышению

сывороточных концентраций и пролонгированию эффекта нифедипина. Как следствие, гипотензивное действие может быть усилено. При регулярном употреблении грейпфрутового сока данный эффект может наблюдаться в течение 3 дней после его приема.

Во время терапии нифедипином следует избегать употребления грейпфрутов или грейпфрутового сока.

Другие формы взаимодействия

Применение нифедипина может привести к получению ложноположительных результатов при спектрофотометрическом определении концентрации ванилил-миндальной кислоты в моче. При использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии такой эффект не наблюдается.

Особые указания

В следующих случаях при назначении препарата требуется постоянное наблюдение лечащего врача: артериальная гипотензия (при систолическом артериальном давлении менее 90 мм рт. ст.), застойная сердечная недостаточность, беременность, пациенты, находящиеся на гемодиализе (риск значительного снижения артериального давления), пациенты с ишемической болезнью сердца (из-за развивающейся рефлекторной тахикардии может ухудшиться течение ишемической болезни, участиться приступы стенокардии).

Для пациентов пожилого возраста и больных, получающих комбинированную терапию (антигипертензивную, антиангинальную), дозы нифедипина необходимо уменьшить. Пациентам с нарушенной функцией печени требуется мониторинг состояния, в тяжелых случаях – снижение дозы нифедипина.

Нифедипин метаболизируется в печени с участием изоферментов цитохрома P450 CYP3A4. При одновременном приеме следующие препараты, ингибирующие цитохром P450 CYP3A4, могут вызвать повышение концентрации нифедипина: макролиды (например, эритромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир), противогрибковые азолы (например, кетоконазол), антидепрессанты (нефазодон, флуоксетин), квинупристин / дальфопристин, вальпроевая кислота, циметидин, цизаприд. При одновременном назначении Кордипина ретард с указанными препаратами следует контролировать уровень артериального давления у пациента и, при необходимости, уменьшить дозу нифедипина.

Нифедипин может вызывать изменения некоторых биохимических показателей крови (щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы), что, как правило, не сопровождается клиническими признаками (ложноположительная реакция Кумбса), хотя возможно развитие холестаза и желтухи.

При появлении на фоне лечения боли за грудиной препарат следует отменить.

Нифедипин чувствителен к свету, поэтому таблетки следует вынимать из упаковки непосредственно перед приемом.

Беременность и лактация

Нифедипин противопоказан при беременности, так как до настоящего времени не получено достоверных данных о безопасности его применения беременными женщинами.

Нифедипин выделяется с грудным молоком, поэтому при необходимости применения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Никаких исследований влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось.

У лиц с повышенной чувствительностью к препарату может наблюдаться снижение артериального давления и головокружение, и, как следствие, временно ухудшаться способность к управлению автотранспортом и другими механизмами, особенно в начале лечения или после употребления алкоголя. Поэтому до тех пор, пока не будет установлена индивидуальная реакция больного на лечение, следует воздержаться от управления автомобилем и занятий другими потенциально опасными видами деятельности.

Форма выпуска и упаковка

2 блистера из ПВХ / ПВДХ пленки и алюминиевой фольги по 15 таблеток в коробке с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С.

Хранить в оригинальной упаковке с целью защиты от влаги и света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не использовать после окончания срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Производитель

КРКА, д.д., Ново место, Шмарьешка цеста 6, 8501 Ново место, Словения.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

НД РБ

1927 - 2016



KRKA, d.d.,
Представительство в РБ

Офис 28, ул. Сурганова, 29,
220012, г. Минск

Телефон: (017) 290 05 11
Факс: (017) 290 05 10
E-mail: krka@open.by

25 апреля 2016

КОРДИПИН РЕТАРД

**таблетки с замедленным высвобождением, покрытые оболочкой,
20 мг**

Включенный в досье текст Инструкции по медицинскому
применению препарата одновременно является Листком-вкладышем.

Менеджер по регистрации

Е. А. Хижняк

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Е. А. Хижняк', written over a faint circular stamp.