МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

# ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения
# КОРИНФАР® УНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое название:** Коринфар® УНО

**Международное непатентованное название:** нифедипин

**Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой

**Состав**

1 таблетка содержит: *активно е вещество* нифедипин 40,00 мг; *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая 48,50 мг, целлюлоза 10,00 мг, лактозы моногидрат 30,00 мг, гипромеллоза-4000сР 20,00 мг, магния стеарат 1,50 мг, кремния диоксид коллоидный 0,75 мг; *оболочка*: гипромеллоза-15сР 2,00 мг, макрогол-6000 0,07 мг, макрогол-400 1,10 мг, краситель железа оксид красный (Е 172) 0,90 мг, титана диоксид (Е 171) 2,00 мг, тальк 1,00 мг.

**Описание:** круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красно-коричневого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** блокатор «медленных» кальциевых каналов

**Код АТХ:** C08CA05

**Фармакологические свойства**

***Фармакодинамика.*** Нифедипин - селективный блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное 1,4-дигидропиридина. Оказывает вазодилатирующее и антигипертензивное действие. Уменьшает поступление ионов кальция в кардиомиоциты и гладкомышечные клетки коронарных и периферических артерий, в высоких дозах подавляет высвобождение ионов кальция из внутриклеточного депо. Уменьшает количество функциональных каналов, не оказывая воздействия на время их активации, инактивации и восстановления. Разобщает процессы возбуждения и сокращения в миокарде, опосредуемые тропомиозином и тропонином, и в гладких мышцах сосудов, опосредуемые кальмодулином. В терапевтических дозах нормализует трансмембранный ток ионов кальция, нарушенный при патологических состояниях, прежде всего при артериальной гипертензии. Не влияет на тонус вен. Усиливает коронарный кровоток, улучшает кровоснабжение ишемизированных зон миокарда без развития феномена

«обкрадывания», активирует функционирование коллатералей. Расширяя периферические артерии, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление, тонус миокарда, постнагрузку, потребность миокарда в кислороде и увеличивает длительность диастолического расслабления левого желудочка. Почти не влияет на синоатриальный и атриовентрикулярные узлы, не обладает антиаритмической активностью. Усиливает почечный кровоток, вызывает умеренный натрийурез. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие перекрывается рефлекторной активацией симпатоадреналовой системы в ответ на периферическую вазодилатацию. В начале лечения наблюдается рефлекторное увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) и увеличение сердечного выброса, не являющееся достаточно значимым для того, чтобы компенсировать расширение сосудов. В процессе длительного приема препарата сердечный выброс уменьшается до первоначального значения.

Время наступления клинического эффекта - 30 мин, продолжительность - 24 ч.

***Фармакокинетика.*** Абсорбция при приеме внутрь натощак высокая (более 90%). Биодоступность - 50-70%. Препарат обладает эффектом «первичного прохождения» через печень. Прием пищи повышает биодоступность. Оболочка таблетки имеет свойство, обеспечивающее равномерное медленное высвобождение нифедипина, что позволяет в течение 24 часов поддерживать концентрацию нифедипина в плазме крови на постоянном уровне. Поэтому период полувыведения не является значимым параметром. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,3-7,7 ч и ее значение составляет 17-41,4 нг/мл.

Проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком. Связь с белками плазмы крови - 95-98%, в основном с альбумином. Объем распределения - 0,77-1,12 л/кг. Полностью метаболизируется в основном за счет окислительных процессов. В метаболизме участвуют изоферменты CYP3A4, CYP3A5 и CYP3A7. Метаболиты не обладают фармакологической активностью.

Период полувыведения составляет 15,7 (±6,1) ч, он может несколько удлиняться у пациентов с почечной недостаточностью. Выводится в основном через почки в виде метаболитов, около 5-15% выводится через кишечник. Не метаболизированный нифедипин (менее 0,1%) выводится почками.

У пациентов с печеночной недостаточностью снижается общий клиренс и увеличивается период полувыведения.

Не кумулирует. При длительном приеме (2-3 мес.) развивается толерантность к действию нифедипина. Снижение функции почек, гемодиализ и перитонеальный диализ не влияют на фармакокинетику нифедипина. Плазмаферез может усиливать элиминацию.

**Показания к применению**

Артериальная гипертензия.

**Противопоказания**

Повышенная чувствительность к нифедипину, другим производным 1,4-дигидропиридина и другим компонентам препарата; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление (АД) ниже 90 мм рт.ст.); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда (в первые 4 недели после перенесенного инфаркта миокарда); нестабильная стенокардия; выраженный аортальный стеноз; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; атриовентрикулярная блокада II и III степени; обструкция пищевода, непроходимость кишечника или сужение просвета желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в анамнезе; постоянная клапанная стома с резервуаром (карманом Кока) на подвздошной кишке после тотальной проктоколэктомии; воспалительные заболевания кишечника; болезнь Крона; одновременное применение с рифампицином (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»); непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром мальабсорбциии глюкозы-галактозы; беременность до 20 недель; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

Легкая и умеренная артериальная гипотензия; хроническая сердечная недостаточность; митральный стеноз; выраженная брадикардия или тахикардия; синдром слабости синусового узла; тяжелые нарушения мозгового кровообращения; нарушение функции печени; у пациентов, находящихся на гемодиализе; сахарный диабет; беременность более 20 недель; пожилой возраст.

**Применение при беременности и в период лактации**

Применение препарата Коринфар® УНО противопоказано при беременности до 20 недель.

Контролируемые клинические исследования применения препарата Коринфар® УНО у беременных не проводились.

Испытания на животных показали наличие эмбриотоксичности, плацентотоксичности, фетотоксичности и тератогенности при приеме нифедипина в течение и по окончании периода органогенеза.

По имеющимся клиническим данным нельзя судить о специфическом пренатальном риске. Вместе с тем имеются данные об увеличении вероятности перинатальной асфиксии, кесарева сечения, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода. Неясно, являются ли перечисленные случаи следствием основного заболевания (артериальной гипертензии), проводимого лечения или специфическим

эффектом препарата Коринфар® УНО. Имеющаяся информация является недостаточной для того, чтобы исключить вероятность возникновения побочных эффектов, представляющих опасность для плода и новорожденного. Поэтому применение препарата Коринфар® УНО после 20-ой недели беременности требует тщательной индивидуальной оценки соотношения риска и пользы для пациентки, плода и/или новорожденного и может рассматриваться только в тех случаях, когда другие способы терапии противопоказаны или неэффективны.

Следует проводить тщательный контроль АД у беременных при применении препарата Коринфар® УНО одновременно с внутривенным (в/в) введением магния сульфата вследствие возможности чрезмерного снижения АД, что представляет опасность как для матери, так и для плода и/или новорожденного.

Нифедипин выделяется в грудное молоко, поэтому, если применение препарата Коринфар® УНО необходимо в период лактации, грудное вскармливание следует прекратить.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, за 30 мин до приема пищи, не разламывая и не разжевывая, запивая достаточным количеством воды, в одно и то же время суток (т.е. с 24-часовым интервалом), желательно в первой половине дня (утром).

По 1 таблетке (40 мг) 1 раз в день.

**Побочное действие**

Частота развития побочных эффектов классифицирована согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения: очень часто - не менее 10%; часто - не менее 1%, но менее 10%; нечасто - не менее 0,1%, но менее 1%; редко - не менее 0,01%, но менее 0,1%; очень редко - менее 0,01%, включая отдельные сообщения.

*Со стороны крови и лимфатической системы*: редко - анемия, лейкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура; очень редко - агранулоцитоз.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* часто - периферические отеки (стоп, лодыжек, голеней), симптомы вазодилатации (покраснение кожи лица, ощущение жара); нечасто - тахикардия, ощущение сердцебиения, обморок, выраженное снижение АД; в отдельных случаях - боль за грудиной (стенокардия) вплоть до развития инфаркта миокарда, развитие или усугубление течения хронической сердечной недостаточности, аритмии.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль, особенно в начале лечения; часто - головокружение, общая слабость, сонливость, бессонница; нечасто - парестезии,

тремор, гипестезии, дизестезии, повышенная возбудимость, мигрень, вертиго; редко - анорексия, эмоциональная лабильность, депрессия.

*Со стороны органа зрения:* нечасто - нарушение зрения, боль в глазах.

*Со стороны пищеварительной системы:* часто - тошнота; нечасто - диспепсия, диарея, боль в животе, запор, метеоризм, рвота, сухость слизистой оболочки полости рта, холестаз; редко - желтуха, метеоризм, отрыжка, гиперплазия десен, исчезающая после отмены препарата; очень редко - образование безоаров, дисфагия, язвы кишечника, недостаточность гастро-эзофагального сфинктера; в отдельных случаях - кишечная непроходимость.

*Со стороны органов дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* нечасто - одышка, носовое кровотечение; редко - отек гортани, бронхоспазм, заложенность носа.

*Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани:* нечасто - артралгия, миалгия, мышечный спазм, мышечные судороги.

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* часто - эритема, особенно в начале лечения; нечасто - кожный зуд, сыпь, экзантема, ангионевротический отек, повышенное потоотделение; редко - крапивница, фотосенсибилизация, пурпура; очень редко - эксфолиативный дерматит, токсический эпидермальный некролиз.

*Со стороны почек и мочевыводящих путей:* нечасто - транзиторная почечная недостаточность у пациентов с исходно сниженной функцией почек, внезапные позывы к мочеиспусканию, никтурия, полиурия.

*Со стороны половых органов и молочных желез:* редко - гинекомастия, исчезающая после отмены препарата, импотенция.

*Лабораторные данные:* нечасто - повышение активности «печеночных» трансаминаз в сыворотке крови; редко - гипергликемия

*Прочее:* нечасто - неспецифические боли; редко - лихорадка, озноб.

**Передозировка**

*Симптомы*: выраженное снижение АД, брадикардия, тахикардия, гипергликемия, метаболический ацидоз, гипоксия. При тяжелом отравлении - кардиогенный шок с отеком легких, нарушение сознания, кома.

*Лечение*: промывание желудка, прием активированного угля, назначение слабительных средств.

Антидотом являются препараты кальция, показано в/в введение 10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата, с последующим переключением на длительную инфузию.

При выраженном снижении АД показано медленное в/в введение допамина, добутамина, адреналина или норэпинефрина.

При нарушениях проводимости - атропин, изопреналин или постановка искусственного водителя ритма. Рекомендуется проводить контроль концентрации глюкозы в крови (может снижаться высвобождение инсулина) и содержание электролитов (калия, кальция).

Гемодиализ неэффективен, но плазмаферез уменьшает концентрацию нифедипина в плазме крови.

**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами**

*Лекарственные средства, влияющие на метаболизм нифедипина.* Нифедипин метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450, локализованной в печени и слизистой оболочке кишечника. Следовательно, лекарственные средства, ингибирующие или индуцирующие данную ферментную систему, могут повлиять на эффект «первичного прохождения» через печень нифедипина (при его приеме внутрь) и клиренс. Нифедипин - лекарственное средство с высоким клиренсом. Поскольку печеночный клиренс определяется главным образом объемом печеночного кровотока, то перечисленные ниже возможные взаимодействия, которые могут повлиять на фармакокинетические показатели нифедипина при одновременном применении внутрь, нельзя сравнивать с взаимодействиями при применении нифедипина в форме раствора для инфузий.

*Рифампицин* - мощный индуктор изофермента CYP3A4. При одновременном применении с рифампицином биодоступность нифедипина значительно снижается и соответственно снижается его эффективность. Применение нифедипина одновременно с рифампицином противопоказано (см. раздел «Противопоказания»).

*Одновременный прием нифедипина со слабыми и умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4* требует регулярного контроля АД и при необходимости снижения дозы нифедипина.

Клинические исследования взаимодействия нифедипина с *антибиотиками группы макролидов (например, эритромицин)* не проводились. Известно, что некоторые макролиды являются ингибиторами изофермента CYP3A4. Вследствие этого нельзя исключить возможность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при совместном применении этих препаратов.

Азитромицин, относящейся к группе макролидов, не является ингибитором изофермента CYP3A4.

Клинические исследования взаимодействия нифедипина с *ингибиторами ВИЧ-протеазы (например, ритонавир)* не проводились. Известно, что препараты данной группы являются ингибиторами изофермента CYP3A4. Данные препараты ингибируют обусловленный

изоферментом CYP3A4 метаболизм нифедипина *in vitro*. В случае совместного применения с нифедипином возможно существенное повышение концентрации нифедипина в плазме крови вследствие замедленного метаболизма при «первичном прохождении» через печень и замедленного выведения.

Клинические исследования взаимодействия нифедипина с *противогрибковыми препаратами из группы азолов (например, кетоконазол)* не проводились. Известно, что препараты данной группы являются ингибиторами изофермента CYP3A4. В случае одновременного применения с нифедипином нельзя исключить заметное увеличение концентрации нифедипина в плазме крови вследствие замедленного метаболизма при «первичном прохождении» через печень.

Клинические исследования взаимодействия нифедипина с *флуоксетином* не проводились. Известно, что флуоксетин является ингибитором изофермента CYP3A4. Флуоксетин ингибирует обусловленный изоферментом CYP3A4 метаболизм нифедипина *in vitro*. В случае одновременного применения с нифедипином возможно существенное увеличение концентрации нифедипина в плазме крови.

Клинические исследования взаимодействия нифедипина с *нефазодоном* не проводились. Известно, что нефазодон является ингибитором изофермента CYP3A4. В случае одновременного применения с нифедипином возможно существенное увеличение концентрации нифедипина в плазме крови.

Вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 *хинупристином или далфопристином* одновременное их применение с нифедипином может привести к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

Клинические исследования взаимодействия нифедипина с *вальпроевой кислотой* не проводились. Поскольку было показано, что вальпроевая кислота увеличивает концентрацию в плазме крови структурно сходного с нифедипином блокатора «медленных» кальциевых каналов нимодипина за счет ингибирования микросомальных ферментов печени, то нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови.

Вследствие ингибирования изофермента CYP3A4 *циметидином* содновременное применение с нифедипином может привести к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

*Грейпфрутовый сок* ингибирует изофермента CYP3A4 и повышает концентрацию нифедипина в плазме.

*Другие исследования.* Одновременное применение *цизаприда* и нифедипина может привести к повышенной концентрации нифедипина в плазме крови, что требует регулярного контроля АД и при необходимости уменьшения дозы нифедипина.

*Противоэпилептические средства - индукторы изофермента CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)*

*Фенитоин* индуцирует изофермент CYP3A4 и уменьшает биодоступность нифедипина и, как следствие этого, снижает его эффективность, что требует клинического наблюдения и, в случае необходимости, повышения его дозы. Если доза нифедипина была увеличена во время совместного приема, после прекращения приема фенитоина дозу нифедипина следует снизить до начальной.

Клинические исследования взаимодействия нифедипина с *карбамазепином и фенобарбиталом* не проводились. Поскольку было показано, что оба препарата уменьшают концентрацию в плазме крови структурно сходного с нифедипином блокатора «медленных» кальциевых каналов нимодипина за счет индукции микросомальных ферментов печени, то нельзя исключить вероятность снижения концентрации нифедипина в плазме крови и, следовательно, снижение его эффективности.

*Влияние нифедипина на другие лекарственные средства.* Нифедипин может усиливать антигипертензивный эффект при одновременном применении с другими *гипотензивными средствами*, такими как: диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензипревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II, другие блокаторы «медленных» кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы 5 (ФДЭ5), метилдопа.

При одновременном применении нифедипина *с магния сульфатом (внутривенное введение)* может развиться нервно-мышечная блокада (порывистые движения, затрудненное глотание, парадоксальное дыхание и мышечная слабость) и выраженное снижение артериального давления.

При одновременном применении нифедипина с *бета-адреноблокаторами* необходимо наблюдение за пациентами, так как в отдельных случаях возможно усугубление течения хронической сердечной недостаточности.

Нифедипин снижает клиренс *дигоксина,* что приводит к повышению концентрации дигоксина в плазме крови. Поэтому за пациентами следует установить тщательное клиническое и ЭКГ наблюдение для раннего выявления передозировки дигоксином; при необходимости доза дигоксина должна быть снижена с учетом его концентрации в плазме крови.

В отдельных случаях одновременного применения нифедипина и *хинидина* наблюдалось снижение концентрации хинидина в плазме крови, а также заметное увеличение концентрации хинидина в плазме крови после отмены хинидина. Поэтому в случае совместного применения нифедипина как дополнительного средства, либо отказа от нифедипина следует контролировать концентрацию хинидина в плазме крови и в случае необходимости требуется коррекция дозы хинидина. В некоторых случаях при совместном применении нифедипина и хинидина может повышаться концентрация нифедипина в плазме крови. Поэтому необходим контроль АД и в случае необходимости снижение дозы нифедипина.

*Такролимус* метаболизируется изоферментом CYP3A4. В отдельных случаях возможно повышение концентрации такролимуса в плазме крови при одновременном применении с нифедипином. Поэтому в случае одновременного применения необходимо контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и в случае необходимости уменьшить дозу такролимуса.

*Лекарственные средства, не оказывающие влияния на фармакокинетику нифедитина: аймалин, беназеприл, дебризохин, доксазозин, ирбесартан, омепразол, орлистат, пантопразол, ранитидин, росиглитазон, талинолол, триамтерен/гидрохлоротиазид, ацетилсалициловая кислота и кандесартан.*

Одновременное применение нифедипина и *ацетилсалициловой кислоты* в дозе 100 мг не оказывает влияния на фармакокинетику нифедипина; нифедипин, в свою очередь, не изменяет антиагрегантные свойства ацетилсалициловой кислоты в дозе 100 мг (агрегацию тромбоцитов и время кровотечения).

Одновременное применение нифедипина и *кандесартана* не оказывает влияния на фармакокинетику обоих препаратов.

**Особые указания**

Необходимо контролировать АД при одновременном применении препарата Коринфар® УНО с бета-адреноблокаторами и другими гипотензивными средствами, поскольку может проявиться аддитивный эффект, сопровождающийся выраженным снижением АД, а в некоторых случаях усугублением сердечной недостаточности.

Следует иметь в виду, что препарат Коринфар® УНО не сможет предотвратить возможный выраженный подъем АД при резкой отмене другой антигипертензивной терапии, которую применяли одновременно с препаратом Коринфар® УНО.

В начале лечения препаратом Коринфар® УНО может возникнуть стенокардия, особенно после недавней резкой отмены бета-адреноблокаторов (последние следует отменять постепенно).

Имеет значение регулярность лечения препаратом Корифар® УНО, независимо от самочувствия, поскольку пациент может не чувствовать симптомы артериальной гипертензии.

У пациентов с выраженной артериальной гипертензией и гиповолемией, находящихся на гемодиализе, при применении препарата Коринфар® УНО может произойти выраженное снижение АД.

При выраженной сердечной недостаточности препарат Коринфар® УНО дозируют с большой осторожностью.

Препарат Коринфар® УНО метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4 системы цитохрома Р450. Лекарственные средства, ингибирующие или индуцирующие данную ферментную систему, могут повлиять на эффект «первичного прохождения» через печень нифедипина (при его приеме внутрь) и его клиренс. К таким препаратам относятся антибиотики группы макролидов (например, эритромицин), ингибитоы ВИЧ-протеазы (например, ритонавир), противогрибковые препараты из группы азолов (например, кетоконазол), антидепрессанты, флуоксетин, нефазодон, хинупристин, далфопристин, вальпроевая кислота и циметидин (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Одновременный прием препарата Коринфар® УНО с этими препаратами требует регулярного контроля АД и при необходимости снижения дозы нифедипина.

Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общим наркозом, необходимо информировать хирурга/анестезиолога о характере проводимой терапии.

У пациентов с выраженным стенозом любого отдела ЖКТ возможно развитие непроходимости кишечника. В очень редких случаях могут развиться безоары, для удаления которых может потребоваться хирургическое вмешательство. В единичных случаях симптомы кишечной непроходимости могут наблюдаться у пациентов, не имеющих патологии со стороны ЖКТ. Следует иметь в виду, что при проведении рентгенологического исследования кишечника с барием можно выявить ложноположительные симптомы полипа (дефект наполнения).

У пациентов с нарушением функции печени препарат применяют с острожностью, контролируя функцию печени.

Во время лечения возможно получить ложноположительные результаты при проведении прямой реакции Кумбса и лабораторных тестов на антинуклеарные антитела.

Во время применения препарата Коринфар® УНО методом спектрофотометрии можно определить повышенное содержание ванилилминдальной кислоты в моче.

Следует соблюдать осторожность у пожилых пациентов вследствие наибольшей вероятности возрастных нарушений функции почек.

У пациентов с сахарным диабетом рекомендуется контролировать гликемию и содержание калия и кальция.

В качестве возможной причины неуспешных попыток экстракорпорального оплодотворения рассматривают обратимое изменение сперматозоидов и снижение сперматогенеза, связанное с прием антагонистов кальция, в том числе препарата Коринфар® УНО.

Прекращать лечение препаратом Коринфар® УНО рекомендуется постепенно.

***Влияние на способность к вождению транспорта и управлению механизмами***

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Таблетки пролонгированного действия, покрытые пленочной оболочкой 40 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/алюминиевой фольги.

По 2, 5 или 10 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

**Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

5 лет.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту.

**Владелец РУ:** АВД.фарма ГмбХ и Ко.КГ,

Вазаштрассе 50, 01445 Радебойль, Германия

**Производитель:** Арена Фармасьютикалз ГмбХ,

Унтере Брюльштрассе 4, 4800 Цофинген, Швейцария

**Адрес для приема претензий в России:** 119049, Москва, ул. Шаболовка, 10, стр. 1

тел.: (495)644-22-34, факс (495) 644-22-35/36

Специалист по регистрации




Е. А. Алексеенко