МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-001219- 17 0818
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата Кордафлекс® РД

Регистрационный номер: ЛС-001219

Торговое наименование: Кордафлекс® РД

Международное непатентованное наименование: нифедипин

Лекарственная форма: таблетки с модифицированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой, 40 мг

Состав на 1 таблетку.

Действующее вещество: нифедипин 40,0 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, целлюлоза*, лактозы моногидрат*, гипромеллоза 4000, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный, пленочная оболочка [гипромеллоза 15 (мПа.с)**, макрогол 6000, макрогол 400**, железа оксид красный**, титана диоксид**, тальк**].

** 10 мг целлюлозы и 30 мг лактозы моногидрат могут быть заменены на имеющийся в торговом обороте продукт Целлактозу (Cellactose®), содержащий целлюлозу и лактозу моногидрат качества Евр. Фарм.**

*** Вместо данных ингредиентов может быть использован Опадрай® красный 04В240003. Состав вещества Опадрай® красный 04В240003 качественно и количественно является тождественным оболочке. Макрогол 6000 применяется после процесса нанесения оболочки в качестве полирующего агента и таким образом не включен в состав вещества Опадрай® красный 04В240003.*

Описание: круглые, двояковыпуклые таблетки покрытые пленочной оболочкой, коричнево-красного цвета, с фаской, без запаха.

Фармакотерапевтическая группа:
блокатор «медленных» кальциевых каналов

Код АТХ: C08CA05

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Нифедипин - селективный блокатор «медленных» кальциевых каналов (БМКК), производное 1,4-дигидропиридина. Расширяет коронарные и периферические артерии, уменьшает потребность миокарда в кислороде за счет уменьшения постнагрузки на сердце и доставки кислорода. Усиливает коронарный кровоток, улучшает кровоснабжение ишемизированных зон без развития феномена «обкрадывания», активирует функционирование коллатералей. Расширяя периферические артерии, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), тонус миокарда, постнагрузку, потребность миокарда в кислороде и увеличивает длительность диастолического расслабления левого желудочка (ЛЖ). Практически не влияет на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. Не оказывает антиаритмического и проаритмогенного действия. Не влияет на тонус вен. Нифедипин усиливает почечный кровоток, вызывая умеренный натрийурез. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие нифедипина перекрывается рефлекторной активацией симпатоадреналовой системы и увеличением частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на периферическую вазодилатацию. Преимущественно в начале терапии сердечный ритм и сердечный выброс могут снижаться в результате активации рефлекса барорецепторов. При длительной терапии нифедипином сердечный ритм и сердечный вы-

брос возвращаются к тем значениям, которые они имели до начала терапии.

Нифедипин обладает антигипертензивным и антиангинальным действием.

При артериальной гипертензии (АГ) действие нифедипина снижает артериальное давление (АД) за счет периферической вазодилатации и снижения ОПСС. Нифедипин при приеме один раз в сутки обеспечивает 24-часовой контроль повышенного АД. У пациентов с нормальным АД нифедипин не оказывает на него влияния либо влияет на него в незначительной степени.

При стенокардии нифедипин уменьшает периферическое и коронарное сосудистое сопротивление, что приводит к увеличению коронарного кровотока, сердечного выброса и ударного объема, а также к снижению постнагрузки. Кроме того, нифедипин расширяет как интактные, так и атеросклеротически измененные коронарные артерии, предотвращает спазм коронарных артерий и улучшает перфузию ишемизированного миокарда. Нифедипин уменьшает частоту приступов стенокардии и ишемических изменений электрокардиограммы (ЭКГ), независимо от того, вызваны ли они спазмом или атеросклерозом коронарных артерий.

Фармакокинетика

Всасывание

Препарат быстро и почти полностью (90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). После перорального приема препарата эффект длится 24 часа. Активное вещество высвобождается из таблеток Кордафлекс® РД с константой скорости нулевого порядка с целью обеспечения постоянной скорости высвобождения. Его относительная биодоступность составляет около 60%.

Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови - 29,4 ± 12,0 нг/мл. Концентрация препарата в плазме крови достигает плато через 7,4±6,4 ч после приема каждой дозы. Более высокий максимальный уровень препа-

рата в плазме крови может быть достигнут при приеме во время еды в отличие от приема на голодный желудок. Однако, в конце интервала дозирования концентрация препарата в плазме крови не меняется.

Распределение

Связь нифедипина с белками плазмы крови (альбуминами) составляет около 94-97%. Исследования с меченым нифедипином у животных показали, что несвязанный нифедипин распределяется во всех органах и тканях. Обнаружено, что концентрация нифедипина выше в миокарде, чем в скелетных мышцах. Кумулятивный эффект отсутствует. Объем распределения — 3,9 л/кг.

Нифедипин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьер, выделяется с грудным молоком.

Метаболизм

Нифедипин в основном метаболизируется в печени, преимущественно изоферментом CYP3A4 цитохрома Р-450, а также изоферментами CYP1A2 и CYP2A6 до неактивных метаболитов.

Выведение

60-80% принятой дозы препарата выводится с мочой в форме неактивных метаболитов, а остальная часть выводится с желчью и калом. Период полувыведения ($T_{½}$) нифедипина из плазмы крови составляет 2 часа. Однако полувыведение препарата Кордафлекс® РД дольше - до 14,9±6,0 часов в фазе равновесной концентрации.

Через 24 часа после приема одной таблетки Кордафлекс® РД 40 мг в фазе стационарного равновесия концентрация препарата в плазме крови достигает минимума 12,0±6,5 нг/мл, при этом вдвое превышая концентрацию после приема нифедипина немедленного высвобождения в дозе 20 мг 2 раза в день.

Особые группы пациентов

Хроническое нарушение почечной функции не влияет на фармакокинетику (только небольшое количество нифедипина выводится почками).

У пациентов с выраженным нарушением печеночной функции снижается клиренс нифедипина; следовательно, ежедневная доза препарата не должна превышать 40 мг.

Показания к применению

- Артериальная гипертензия.
- Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к нифедипину, другим производным дигидропиридина или к любому другому компоненту препарата
- Умеренная и тяжелая печеночная недостаточность (классы В и С по классификации Чайлд-Пью)
- Кардиогенный шок
- Коллапс
- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм рт.ст.)
- Острый период инфаркта миокарда ((ИМ), в течение первых 4-х недель)
- Нестабильная стенокардия
- Гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта ЛЖ (включая тяжелый аортальный стеноз)

- Одновременное применение с рифампицином (из-за невозможности достижения эффективных уровней нифедипина в плазме крови вследствие индукции ферментов)
- Беременность (до 20 недель)
- Период грудного вскармливания
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены)
- Редкая наследственная непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо- галактозной мальабсорбции (препарат содержит лактозу)
- Употребление грейпфрута/грейпфрутового сока во время лечения нифедипином.

С осторожностью

Артериальная гипотензия, злокачественная АГ (отсутствует опыт клинического применения), ишемическая болезнь сердца (ИБС), особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) или цереброваскулярные заболевания, хроническая сердечная недостаточность (ХСН); одновременное применение с бета-адреноблокаторами и другими гипотензивными препаратами; одновременное применение с сердечными гликозидами; аортальный стеноз, митральный стеноз, гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; сахарный диабет; нарушение функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью); гемодиализ у пациентов со злокачественной гипертензией (риск развития тяжелой артериальной гипотензии); одновременное применение с ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, антибиотики-макролиды, ингибиторы протеазы ВИЧ, кетоконазол, антидепрессанты, флуоксетин, вальпроевая кислота и т. д.); беременность сроком более 20 недель (препарат может применяться

только как средство «резервной терапии»); период грудного вскармливания, пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Применение нифедипина при беременности сроком до 20 недель противопоказано, за исключением случаев, когда клиническое состояние беременной женщины требует применения нифедипина. Нифедипин можно назначать беременным исключительно при тяжелой АГ, не реагирующей на лечение другими гипотензивными препаратами.

Адекватных контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось. Имеющаяся информация является недостаточной для того, чтобы исключить вероятность возникновения побочных эффектов, представляющих опасность для плода и новорожденного.

В исследованиях на животных было показано, что нифедипин обладает эмбрио-токсичностью, фетотоксичностью и тератогенностью.

На основании клинических данных не было выявлено специфического пренатального риска. Тем не менее, было отмечено повышение частоты случаев перинатальной асфиксии, кесарева сечения, а также преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода. Связь этих сообщений с имеющейся АГ, ее лечением или специфическим эффектом препарата неясна.

При применении БМКК, в том числе нифедипина, в качестве токолитического средства во время беременности, особенно многоплодной (двойня и более), при внутривенном введении препарата и/или при одновременном применении бета$_2$-адреномиметиков наблюдались случаи острого отека легких.

Нифедипин не следует применять во время беременности, за исключением ситуации, когда клиническое состояние женщины требует лечения нифе-

дипином. Нифедипин может рассматриваться в качестве средства «резервной терапии» для женщин с тяжелой артериальной гипертензией, не отвечающих на стандартную терапию.

Период грудного вскармливания

Нифедипин выделяется в грудное молоко. Концентрация нифедипина в грудном молоке сопоставима с его концентрацией в сыворотке крови матери. Влияние нифедипина на грудного ребенка при приеме внутрь с грудным молоком неизвестно. Поэтому в случае необходимости применения нифедипина в период лактации рекомендуется прекратить грудное вскармливание.

Фертильность

В единичных случаях при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) применение БМКК, включая нифедипин, было связано с обратимыми биохимическими изменениями в головке сперматозоидов, что могло приводить к нарушению функции спермы. При безуспешных попытках ЭКО и при исключении других причин бесплодия, следует рассматривать вероятность влияния на сперму применения БМКК, включая нифедипин.

Способ применения и дозы

Кордафлекс® РД следует принимать утром, во время еды, не разжевывать и запивать достаточным количеством воды.

Взрослые:

Дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от тяжести состояния пациента и реакции на проводимую терапию. Нифедипин не следует применять с грейпфрутовым соком.

Артериальная гипертензия

По 1 таблетке препарата Кордафлекс® РД модифицированного высвобождения 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 80 мг за один прием или по 40 мг в два приема. Дозу можно повышать через 7 или 14 дней после приема первой дозы. Увеличение дозы свыше 80 мг не рекомендуется.

Стабильная стенокардия и вазоспастическая стенокардия:

По 1 таблетке препарата Кордафлекс® РД модифицированного высвобождения 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дозу можно повысить до 80 мг за один прием или по 40 мг в два приема. Дозу можно повышать через 7 или 14 дней после приема первой дозы. Дозы свыше 80 мг можно давать в исключительных случаях под медицинским контролем. Суточная доза не должна превышать 120 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика нифедипина изменяется у пожилых пациентов, поэтому в качестве поддерживающей терапии достаточно приема 1 таблетки модифицированного высвобождения 40 мг 1 раз в день. Следует регулярно контролировать схему приема для того, чтобы минимизировать нежелательные явления.

Дети

Безопасность и эффективность применения нифедипина у детей до 18 лет не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с почечной дисфункцией может наблюдаться небольшое изменение фармакокинетики нифедипина. Однако изменений дозировки для данной группы пациентов обычно не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с циррозом печени и хронической печеночной недостаточностью может наблюдаться значительное изменение фармакокинетики нифедипина. Данные пациенты должны находиться под особым медицинским контролем во время лечения и в ходе поддерживающей терапии. Доза не должна превышать 1 таблетку модифицированного высвобождения 40 мг в сутки.

Побочное действие

При применении нифедипина нежелательные лекарственные реакции (НЛР) были оценены в плацебо-контролируемых исследованиях и классифицированы по частоте согласно категориям Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS-III): (база данных клинических исследований: нифедипин n = 2661; плацебо n = 1486; статус: 22 февраля 2006 г. и в исследовании ACTION: нифедипин n = 3825; плацебо n = 3840). НЛР перечислены ниже:

НЛР, помещенные в группу «часто» наблюдались с частотой ниже 3% за исключением отека (9,9%) и головной боли (3,9%).

Частота НЛР при приеме препаратов, содержащих нифедипин, приведена в таблице ниже. В пределах каждой группы, выделенной в зависимости от частоты возникновения, побочные реакции представлены в порядке уменьшения их степени тяжести. Частота НЛР определялась по таким группам, как часто (≥1/100 - <1/10); нечасто (≥ 1/1000 - <1/100, редко (≥1/10 000 - <1/1000) и «частота неизвестна» (нельзя определить на основании имеющихся данных.

Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			
			Агранулоцитоз

			Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы			
	Аллергическая реакция Аллергический отек/ангионевротический отек (включая отёк гортани*)	Кожный зуд Крапивни-ца Кожная сыпь	Анафилактические/ Анафилактоидные реакции
Нарушения психики			
	Тревожность Нарушения сна		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания			
			Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы			
Головная боль	Вертиго Мигрень Головокружение Тремор	Парестезия Дизесте-зия	Гипестезия Сонливость
Нарушения со стороны органа зрения			
	Нарушения зрения		Боль в глазах
Нарушения со стороны сердца			
	Тахикардия Ощущение сердцебиения		Боль в груди (сте-нокардия)
Сосудистые нарушения			
Отек (включая периферический	Артериальная гипотензия Обморок		

отек) Вазодилатация			
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения			
	Носовое кровотечение Заложенность носа		Диспноэ Отек легких**
Нарушения со стороны ЖКТ			
Запор	Гастроинтестинальная и абдоминальная боль Тошнота Диспепсия Вздутие живота Сухость слизистой оболочки полости рта	Гиперплазия десен	Рвота Недостаточность гастроэзофагеального сфинктера
Нарушения со стороны печени и желчных путей			
	Транзиторное повышение активности «печеночных» трансаминаз		Желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей			
	Эритема		Токсический эпидермальный некролиз Аллергическая реакция фоточувствительности Пальпируемая пурпура

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани			
	Мышечные судороги Отечность суставов		Артралгия Миалгия
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			
	Полиурия Дизурия		
Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочных желез			
	Эректильная дисфункция		
Общие расстройства и нарушения в месте введения			
Плохое самочувствие	Неспецифическая боль Озноб		

*= может привести к летальному исходу

** = описывались случаи при токолитическом применении во время беременности

У пациентов на диализе со злокачественной гипертензией и гиповолемией есть риск чрезмерного снижения АД в результате вазодилатации.

Сообщение о возможных побочных реакциях

Предоставление данных о предполагаемых побочных реакциях препарата является очень важным моментом, позволяющим осуществлять непрерывный мониторинг соотношения риск/польза лекарственного средства. Медицинским работникам следует предоставлять информацию о любых предполагаемых неблагоприятных реакциях по указанным в конце инструкции контактам, а также через национальную систему сбора информации.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Нифедипин вызывает периферическую вазодилатацию с выраженной и, возможно, пролонгированной системной артериальной гипотензией: головная боль, гиперемия кожи лица, длительное выраженное снижение АД, угнетение деятельности синусового узла, брадикардия и/или тахикардия, брадиаритмия. При тяжелом отравлении - потеря сознания, кома.

Лечение

Лечение передозировки заключается в стандартных процедурах выведения препарата из организма. Показано назначение внутрь активированного угля, промывание желудка (при необходимости - промывание тонкого кишечника), восстановление стабильных показателей гемодинамики.

В случае передозировки препаратами нифедипина пролонгированного действия необходимо обеспечить наиболее полное выведение препарата из организма, по возможности - промывание тонкой кишки в целях предотвращения дальнейшего всасывания активного вещества. При применении слабительных средств, следует учитывать, что БМКК могут вызывать снижение тонуса кишечной мускулатуры вплоть до атонии кишечника.

Антидотом нифедипина являются препараты кальция. Показано внутривенное введение 10-20 мл 10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата, с последующим переключением на длительную инфузию. Если при введении препаратов кальция не удалось достичь достаточного подъема АД, возможно применение альфа- адреномиметиков (допамин, норэпинефрин).

При брадиаритмии - в/в введение атропина, бета-адреномиметиков. При угрожающих жизни брадиаритмиях рекомендована установка временного электрокардио-стимулятора.

При развитии сердечной недостаточности - в/в введение строфантина. Инфузионную терапию рекомендуется проводить с осторожностью в связи с риском объемной перегрузки сердца.

Необходим тщательный контроль деятельности сердца, легких и выделительной системы. Рекомендуется контролировать концентрацию глюкозы (может снижаться высвобождение инсулина) и содержание электролитов (калия, кальция) в крови.

Гемодиализ неэффективен вследствие высокой степени связывания с белками плазмы крови и относительно малого объема распределения (см. раздел **Фармакокинетика**). Возможно проведение плазмафереза.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Фармакокинетические взаимодействия

- **Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм нифедипина.**

Нифедипин метаболизируется с помощью изоферментов CYP3A4/5, которые находятся в слизистой оболочке кишечника и печени. Лекарственные средства, подавляющие или индуцирующие эту ферментную систему, могут оказывать влияние на эффект «первичного прохождения» через печень (после приема внутрь) или клиренс нифедипина.

Индукторы изофермента CYP3A4

Рифампицин

Рифампицин является мощным индуктором изофермента CYP3A4. При одновременном применении с рифампицином существенно снижается биодоступность нифедипина, и, соответственно, уменьшается его эффективность. Поэтому одновременное применение нифедипина с рифампицином противопоказано.

Противоэпилептические препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал)

Фенитоин индуцирует изофермент CYP3A4. При одновременном применении нифедипина и фенитоина снижается биодоступность нифедипина и уменьшается его эффективность. При одновременном применении данной комбинации необходимо контролировать клинический ответ на терапию нифедипином и при необходимости увеличить его дозу. В случае повышения дозы нифедипина при одновременном применении обоих препаратов, после отмены фенитоина дозу нифедипина следует уменьшить.

Клинические исследования по изучению потенциального взаимодействия нифедипина и карбамазепина или фенобарбитала не проводились. Поскольку оба препарата уменьшают концентрацию нимодипина в плазме крови, структурно сходного БМКК, то нельзя исключить возможность уменьшения концентрации нифедипина в плазме крови и снижения его эффективности.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Антибиотики группы макролидов (например, эритромицин)

Клинические исследования по взаимодействию нифедипина и антибиотиков группы макролидов не проводились. Известно, что некоторые макролиды ингибируют изофермент CYP3A4. Вследствие этого нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении нифедипина и антибиотиков группы макролидов.

Азитромицин, относящийся к антибиотикам группы макролидов, не ингибирует изофермент CYP3A4.

Ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и ингибиторов ВИЧ-протеазы не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. Кроме того, было показано, что препараты данного класса подавляют метаболизм нифедипина,

опосредованный изоферментом CYP3A4 в условиях *in vitro*. При одновременном применении с нифедипином нельзя исключить существенное повышение концентрации нифедипина в плазме крови за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень и замедления выведения.

Противогрибковые препараты группы азолов (например, кетоконазол)

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и противогрибковых препаратов группы азолов не проводились. Известно, что препараты данного класса ингибируют изофермент CYP3A4. При одновременном применении с нифедипином возможно существенное увеличение системной биодоступности нифедипина за счет уменьшения эффекта «первичного прохождения» через печень.

Циметидин и ранитидин

Установлено, что циметидин и ранитидин ингибируют изофермент CYP3A4 и вызывают повышение концентрации нифедипина в плазме крови (соответственно на 80% и 70%), усиливая тем самым его антигипертензивный эффект.

Дилтиазем

Дилтиазем снижает клиренс нифедипина. Данную комбинацию следует применять с осторожностью. Может потребоваться уменьшение дозы нифедипина.

Флуоксетин

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и флуоксетина не проводились. Известно, что флуоксетин в условиях *in vitro* подавляет метаболизм нифедипина, опосредованный действием изофермента CYP3A4. Следовательно, нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина плазме крови при одновременном применении нифедипина и флуоксетина.

Нефазодон

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и нефазодона не проводились. Известно, что нефазодон подавляет метаболизм других препаратов, опосредованный действием изофермента CYP3A4. Следовательно, нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновре-менном применении нифедипина и нефазодона.

Хинидин

Сообщалось о повышении концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении с хинидином. Поэтому при одновременном применении хинидина и нифедипина необходим тщательный контроль АД. При необходимости следует снизить дозу нифедипина.

Хинупристин/дальфопристин

Одновременное применение квинупристина/дальфопристина может приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

Вальпроевая кислота

Клинические исследования по изучению взаимодействия нифедипина и вальпроевой кислоты не проводились. Поскольку вальпроевая кислота повышает концентрацию нимодипина в плазме крови, структурно сходного БМКК, то нельзя исключить вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови и усиления его эффективности.

Грейпфрутовый сок

Грейпфрутовый сок ингибирует изофермент CYP3A4 и подавляет метаболизм нифедипина. Одновременное применение нифедипина с грейпфрутовым соком приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме крови и удлинению его действия вследствие снижения эффекта «первичного прохождения» через печень и уменьшения клиренса. При этом может усиливаться антигипертензивный эффект нифедипина. При регулярном употреблении грейпфрутового сока данный эффект может сохраняться в течение 3 дней после последнего употребления сока. Употребление

грейпфрута/грейпфрутового сока во время лечения нифедипином противопоказано (см. раздел **Противопоказания**).

Субстраты изофермента CYP3A4

Субстраты изофермента CYP3A4 (например, цизаприд, такролимус, бензодиазепины, имипрамин, пропафенон, терфенадин, варфарин) при одновременном применении с нифедипином могут действовать как ингибиторы CYP3A4 и увеличивать концентрацию нифедипина в плазме крови.

Цизаприд

Одновременное применение цизаприда и нифедипина может приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

- **Влияние нифедипина на другие лекарственные препараты**

Хинидин

Нифедипин вызывает понижение концентрации хинидина в плазме крови. После отмены нифедипина может произойти резкое повышение концентрации хинидина в плазме крови. Поэтому при применении нифедипина в качестве дополнительной терапии или отмене нифедипина следует контролировать концентрацию хинидина в плазме крови и, при необходимости, корректировать его дозу.

Дигоксин

Одновременное применение нифедипина и дигоксина может привести к снижению клиренса дигоксина и, следовательно, к повышению концентрации дигоксина в плазме крови. Следует тщательно контролировать появление симптомов передозировки гликозидов у пациента, и в случае необходимости снизить дозу дигоксина, учитывая его концентрацию в плазме крови.

Теофиллин

Нифедипин повышает плазменные концентрации теофиллина, в связи с чем, следует контролировать концентрацию теофиллина в плазме крови. Клинический эффект обоих препаратов при совместном применении не изменяется.

Такролимус

Такролимус метаболизируется при участии изофермента CYP3A4. Недавно опубликованные данные указывают на возможность увеличения концентрации такролимуса в отдельных случаях при одновременном применении с нифедипином. При одновременном применении такролимуса и нифедипина следует контролировать концентрацию такролимуса в плазме крови и при необходимости снизить его дозу.

Винкристин

Нифедипин замедляет выведение винкристина из организма и может вызывать усиление побочных действий винкристина. При необходимости одновременного применения дозу винкристина снижают.

Препараты, связывающиеся с белками крови

Нифедипин может вытеснять из связи с белками препараты, характеризующиеся высокой степенью связывания (в т. ч. непрямые антикоагулянты - производные кумарина и индандиона, противосудорожные средства, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), хинин, салицилаты, сульфинпиразон), вследствие чего может повышаться их концентрация в плазме крови.

Цефалоспорины

При одновременном назначении цефалоспоринов (например, цефиксим) и нифедипина у пробандов на 70 % повышалась биологическая доступность цефалоспорина.

Фармакодинамические взаимодействия

Препараты, снижающие артериальное давление

Антигипертензивный эффект нифедипина может усиливаться при одновременном применении с антигипертензивными препаратами, такими как диуретики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II), другие БМКК, альфа-адреноблокаторы, ингибиторы фосфодиэстеразы-5, метилдопа.

При одновременном применении нифедипина и бета-адреноблокаторов необходимо тщательно контролировать состояние пациента, так как в отдельных случаях возможно усугубление течения ХСН.

Выраженность снижения АД усиливается при одновременном применении ингаляционных анестетиков и трициклических антидепрессантов.

Нитраты

При одновременном применении с нитратами усиливается тахикардия.

Антиаритмические средства

БМКК могут усиливать отрицательное инотропное действие таких антиаритмических средств, как амиодарон и хинидин. Следует с осторожностью назначать нифедипин одновременно с дизопирамидом и флекаинидом вследствие возможного усиления отрицательного инотропного эффекта.

Сульфат магния

Необходимо тщательно контролировать АД у беременных женщин при одновременном применении нифедипина с внутривенным введением магния сульфата вследствие возможности чрезмерного снижения АД, что представляет опасность, как для матери, так и для плода.

Фентанил

Одновременное применение нифедипина и фентанила может привести к выраженной артериальной гипотензии. Если возможно, рекомендуется от-

менить нифедипин как минимум за 36 часов до проведения анестезии с применением фентанила.

Препараты кальция

Снижение эффективности нифедипина.

НПВП

НПВП снижают антигипертензивный эффект нифедипина вследствие подавления синтеза простагландинов, задержки натрия и жидкости в организме.

Симпатомиметики

Симпатомиметики снижают антигипертензивный эффект нифедипина.

Эстрогены

Эстрогены снижают антигипертензивный эффект нифедипина вследствие задержки жидкости в организме.

Препараты лития

При совместном применении БМКК с препаратами лития возможно усиление проявления нейротоксичности последних (тошнота, рвота, диарея, атаксия, тремор, шум в ушах).

Особые указания

Сердечно-сосудистые заболевания

Артериальная гипотензия

Нифедипин расширяет периферические артерии, снижает АД и может привести к выраженной артериальной гипотензии. Следует с осторожностью применять препарат у пациентов, с выраженной артериальной гипотензией (АД ниже 90 мм рт.ст.), особенно у пациентов с ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию ИМ или инсульта. Особая осторожность и тщательное медицинское наблюдение также необходимо у пациентов на гемодиализе

(риск значительного снижения АД), во время беременности (препарат противопоказан при беременности, но в исключительных случаях его применение необходимо).

В случае выраженной артериальной гипотензии следует уменьшить дозу или временно прекратить прием нифедипина.

Риск развития артериальной гипотензии выше у пациентов, принимающих бета-адреноблокаторы. Одновременное применение нифедипина и бета-адреноблокаторов необходимо проводить в условиях тщательного врачебного контроля, поскольку это может обусловить чрезмерное снижение АД, а в некоторых случаях - усугубление симптомов ХСН.

Тяжелая артериальная гипотензия и/или высокая потребность в восполнении объема жидкости была отмечена у пациентов, получающих терапию нифедипином и бета-адреноблокаторами, во время операции аорто-коронарного шунтирования под общей анестезией высокими дозами фентанила. Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общим наркозом, то необходимо информировать врача-анестезиолога о характере проводимой терапии. Если планируется хирургическое вмешательство под общей анестезией с применением высоких доз фентанила, то рекомендуется прекратить прием препарата Кордафлекс® РД не менее чем за 36 часов до операции.

Артериальная гипертензия

Отсутствует опыт клинического применения препаратов нифедипина при злокачественной АГ.

Лекарственный препарат Кордафлекс® РД не следует применять для снижения АД при гипертоническом кризе.

Хроническая ишемическая болезнь сердца

Лекарственный препарат Кордафлекс® РД не следует применять для купирования острых приступов стенокардии и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших ИМ.

Нестабильная стенокардия и/или ИМ

В редких случаях у пациентов с ИБС (особенно при тяжелом обструктивном поражении коронарных артерий) отмечалось увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии, а также - в единичных случаях - развитие ИМ после начала применения БМКК (включая нифедипин) или после увеличения их дозировки. Механизм развития данного явления не изучен.

Препараты нифедипина в форме таблеток с немедленным высвобождением противопоказаны при остром ИМ. Опыт клинического применения препаратов нифедипина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением при остром ИМ и нестабильной стенокардии отсутствует, в связи с чем их применение при указанных заболеваниях противопоказано.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)

БМКК (в т.ч. нифедипин) следует с особой осторожностью применять у пациентов с ХСН. При декомпенсированной ХСН применение препарата Кордафлекс® РД не рекомендуется.

Синдром «отмены» бета-адреноблокаторов

У пациентов со стенокардией прекращение приема бета-адреноблокаторов может приводить к развитию синдрома «отмены» (увеличение частоты, продолжительности и/или тяжести приступов стенокардии), возможно, вследствие повышенной чувствительности к катехоламинам. Назначение нифедипина не предотвращает развитие синдрома «отмены» бета-адреноблокаторов, но даже может привести к его усилению в связи с рефлекторным высвобождением катехоламинов в ответ на периферическую вазодилатацию. Нифедипин не обладает антиаритмическим действием и не предотвращает возникновение нарушений сердечного ритма при резкой

отмене бета-адреноблокаторов. В случае необходимости прекращения терапии бета-адреноблокатором следует постепенно уменьшать его дозу в течение 8-10 дней до назначения нифедипина.

Прекращение терапии

Отмену препаратов нифедипина следует осуществлять постепенно (существует риск развития синдрома «отмены»).

Аортальный стеноз / митральный стеноз / гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия

Как и все лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, нифедипин следует с осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. У пациентов с гемодинамически значимой обструкцией выносящего тракта ЛЖ (например, при тяжелом аортальном стенозе) применение препарата противопоказано.

У пациентов с обструктивной кардиомиопатией существует риск увеличения частоты, тяжести проявления и продолжительности приступов стенокардии после приема нифедипина. В данном случае необходима отмена препарата.

Периферические отеки

При применении препаратов нифедипина отмечались незначительно или умеренно выраженные периферические отеки, связанные с дилатацией периферических артерий. Отеки обычно локализуются на нижних конечностях, иногда уменьшаются при применении диуретиков. У пациентов с сопутствующей ХСН следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением нифедипина, от симптомов прогрессирования дисфункции ЛЖ.

Сахарный диабет

У пациентов с сахарным диабетом при применении препаратов нифедипина может измениться реакция организма на инсулин и глюкозу, что может потребовать изменения терапии таких пациентов.

Нарушение функции печени

В редких случаях при применении препаратов нифедипина отмечалось повышение активности некоторых ферментов, таких как щелочная фосфатаза, креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа, аспартатаминотрансфераза (АСТ) и аланинаминотрансфераза (АЛТ), которое обычно носит преходящий характер, но иногда может быть значительно выраженным. Причинно-следственная связь с приемом нифедипина в большинстве случаев является неопределенной, однако в некоторых случаях она весьма вероятна. Указанные изменения лабораторных показателей редко сопровождаются клинической симптоматикой. Однако описаны случаи возникновения холестаза с желтухой или без нее, а также редкие случаи развития аутоиммунного гепатита.

За пациентами с нарушением функции печени устанавливается тщательное наблюдение, и при необходимости снижают дозу препарата и/или применяют другие лекарственные формы нифедипина.

Нарушение функции почек

Применение препаратов нифедипина у пациентов с нарушением функции почек является безопасным; коррекция дозы нифедипина не требуется. В некоторых случаях у пациентов с хронической почечной недостаточностью отмечалось транзиторное повышение концентрации азота мочевины и креатинина в сыворотке крови. Причинно-следственная связь с приемом нифедипина в большинстве случаев является неопределенной, однако в некоторых случаях она весьма вероятна.

У пациентов со злокачественной гипертензией, находящихся на гемодиализе, гиповолемия (уменьшение объема циркулирующей крови) после процедуры диализа может усилить антигипертензивный эффект нифеди-

пина и привести к резкому снижению АД. У таких пациентов препарат Кордафлекс РД необходимо применять с особой осторожностью, в случае необходимости следует уменьшить дозу препарата.

Лекарственные взаимодействия

Нифедипин метаболизируется с помощью изофермента CYP3A4. ЛС, подавляющие или индуцирующие CYP3A4, могут оказывать влияние на эффект «первого прохождения» через печень или клиренс нифедипина.

К лекарственным средствам, слабым или умеренным ингибиторам изофермента CYP3A4, повышающим концентрацию нифедипина в плазме крови, относятся:

- макролиды (например, эритромицин);
- ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир);
- противогрибковые средства группы азолов (например, кетоконазол);
- антидепрессанты (нефазодон и флуоксетин),
- квинупристин/дальфопристин;
- вальпроевая кислота;
- циметидин.

При одновременном применении нифедипина и указанных препаратов необходимо контролировать АД, и при необходимости скорректировать дозу нифедипина.

Хирургические вмешательства/общая анестезия

Ингаляционные анестетики могут усилить снижение АД. Если во время терапии пациенту требуется провести хирургическое вмешательство под общей анестезией, необходимо информировать врача-анестезиолога о том, что пациент принимает нифедипин.

Диагностические исследования

Во время лечения возможны положительные результаты при проведении прямой реакции Кумбса (в сочетании с гемолитической анемией или без нее) и лабораторных тестов на антинуклеарные антитела.

Нифедипин, как и другие БМКК, *угнетает агрегацию тромбоцитов* в условиях *in vitro*. Небольшое количество клинических исследований подтверждают данные о статистически значимом снижении агрегации тромбоцитов и увеличении времени кровотечения. Предположительно, причиной таких изменений является блокада транспорта кальция через мембрану тромбоцитов. Клиническая значимость этого эффекта неизвестна.

Нифедипин может вызывать ложное повышение концентрации *ванилилминдальной кислоты* в моче при определении спектрофотометрическим методом, но не влияет на результаты измерений при использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

Алкоголь

В период лечения не рекомендуется употреблять алкогольные напитки из-за риска чрезмерного снижения АД.

Применение у пожилых пациентов

Следует соблюдать осторожность при применении препаратов нифедипина у пожилых пациентов вследствие высокой вероятности возрастных нарушений функции почек

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

У некоторых пациентов, особенно в начале лечения, нифедипин может вызывать головокружение, что снижает способность к управлению транспортными средствами и другими механизмами.

В дальнейшем степень ограничений зависит от индивидуальной переносимости нифедипина.

В период лечения, особенно в начале лечения или при изменении дозы, необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортом, занятиях потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки с модифицированным высвобождением покрытые пленочной оболочкой, 40 мг.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ/ал.фольга. 1 или 3 блистера в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С, в защищённом от прямых солнечных лучей месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет. Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106 Будапешт, ул. Керестури 30-38, Венгрия

Телефон: (36-1)803-5555, Факс: (36-1)803-5529

Наименование и фактические адреса организаций-производителей лекарственного препарата

Арена Фармасьютикалс ГмбХ, Швейцария/Arena Pharmaceuticals GmbH,

CH-4800 Zofingen, Untere Bruhlstrasse 4, Switzerland

(производитель готовой лекарственной формы);

Зигфрид Мальта Лтд, Мальта/ Siegfried Malta Ltd,

HHF070 Hal Far Industrial Estate BBG3000 Malta, Warehouse №1 and №2, Hal-Farrug Road, Luqa LQA 9040, Malta
(производитель готовой лекарственной формы/ выпускающий контроль качества);
Зигфрид Лтд, Швейцария/Siegfried Ltd,
Untere Bruhlstrasse 4, 4800 Zofingen, Switzerland (выпускающий контроль качества);
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС, Венгрия/EGIS Pharmaceuticals PLC, 1165 Budapest, Bokenyfoldi ut 118-120, Hungary
(первичная упаковка/вторичная упаковка/выпускающий контроль качества)

Претензии потребителей следует направлять по адресу:
ООО «ЭГИС-РУС», Россия
121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8
телефон: (495) 363-39-66

Директор по регистрации
лекарственных средств Е.В.Творогова