

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Кордафлекс, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: нифедипин

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 10 мг нифедипина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактоза (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Двояковыпуклые круглые, покрытые матовой или слегка блестящей пленочной оболочкой таблетки, желтого цвета со слабым характерным запахом.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Препарат Кордафлекс применяется для лечения взрослых пациентов при следующих состояниях:

- Гипертонический криз (в монотерапии или в комбинации с другими гипотензивными средствами);
- Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии и вазоспастической стенокардии (стенокардия Принцметала, вариантная стенокардия).

У пациентов с хронической стабильной стенокардией или эссенциальной гипертонией нифедипин с немедленным высвобождением (препарат Кордафлекс 10 мг) может вызвать дозозависимое повышение риска сердечно-сосудистых осложнений (например, инфаркта миокарда) и смерти. В связи с этим, препарат Кордафлекс 10 мг можно применять, если отсутствуют другие адекватные методы лечения.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Режим дозирования нифедипина должен подбираться индивидуально, в зависимости от степени тяжести заболевания и терапевтического эффекта.

Неотложная терапия гипертонического криза

Рекомендуемая доза нифедипина составляет 10 мг. Одну таблетку препарата Кордафлекс следует разжевать, некоторое время подержать во рту, и затем проглотить, запив небольшим количеством воды. Необходим тщательный контроль артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). После приема пациенту рекомендуется находиться в положении «лежа» в течение 30–60 минут. Максимальная разовая доза препарата Кордафлекс составляет 20 мг. Интервал до следующего приема препарата должен составлять не менее 2-х часов

Ишемическая болезнь сердца: профилактика приступов стабильной стенокардии и вазоспастической стенокардии

Рекомендуемая начальная доза препарата Кордафлекс при стабильной и вазоспастической стенокардии составляет 10 мг 3 раза в сутки.

В дальнейшем возможно постепенное увеличение дозы на 10 мг с интервалом в 4–5 дней. При необходимости возможно более быстрое увеличение дозы при условии тщательного наблюдения за состоянием пациента.

Интервал между двумя приемами препарата должен составлять не менее 2-х часов. Максимальная разовая доза препарата Кордафлекс составляет 20 мг (2 таблетки). Максимальная суточная доза препарата Кордафлекс составляет 60 мг. Интервал после приема 20 мг нифедипина и следующей дозой должен составлять не менее 2 часов.

Комбинированная терапия

Пациентам, получающим комбинированную антиангинальную или гипотензивную терапию, обычно назначают меньшие дозы нифедипина. При одновременном применении с ингибиторами и/или индукторами изофермента CYP3A4 следует соблюдать особую осторожность. Может возникнуть необходимость изменения дозы или полной отмены препарата Кордафлекс.

При необходимости применения нифедипина в суточной дозе свыше 40 мг рекомендуется назначение препаратов нифедипина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением в дозировке 20 мг, 30 мг, 40 мг или 60 мг.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пожилых пациентов (возраст старше 65 лет) фармакокинетика нифедипина изменяется, в связи с этим поддерживающая доза препарата может быть снижена по сравнению с пациентами молодого возраста.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести доза нифедипина должна быть снижена. У пациентов с умеренной и тяжелой печеночной недостаточностью (классы В и С по классификации Чайлд-Пью) применение препарата противопоказано.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек коррекция дозы нифедипина не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует принимать независимо от времени приема пищи, не разжевывая (за исключением неотложной терапии гипертонического криза, когда таблетку следует разжевать и некоторое время подержать во рту и затем проглотить), запивая водой. Не следует запивать таблетки грейпфрутовым соком.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к нифедипину, другим производным дигидропиридина или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- умеренная и тяжелая печеночная недостаточность (классы В и С по классификации Чайлд-Пью);
- сердечно-сосудистая недостаточность (кардиогенный шок);

- выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.);
- нестабильная стенокардия;
- острый период инфаркта миокарда (первые 4 недели);
- гемодинамически значимая обструкция выносящего тракта левого желудочка (ЛЖ) (включая аортальный стеноз);
- лечение острых приступов стенокардии;
- злокачественная артериальная гипертензия (АГ);
- вторичная профилактика острого инфаркта миокарда;
- одновременное применение с рифампицином (из-за невозможности достижения эффективных уровней нифедипина в плазме крови вследствие индукции ферментов).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Препарат следует применять с осторожностью в следующих случаях:

Артериальная гипотензия, 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 (ГОКМ); сахарный диабет; нарушения функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью); почечная недостаточность (особенно пациенты, находящиеся на гемодиализе высокий риск чрезмерного и непрогнозируемого снижения АД); 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 (препарат может применяться как средство «резервной терапии»); пожилой возраст; идиопатический субаортальный стеноз; тяжелые нарушения мозгового кровообращения; синдром слабости синусового узла; выраженная тахикардия; пациенты со сниженным объемом циркулирующей крови (риск выраженного и непрогнозируемого снижения АД); пациенты с выраженным стенозом любого отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (возможность развития непроходимости кишечника).

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, склонных к артериальной гипотензии, особенно у пациентов с ИБС или с цереброваскулярными заболеваниями, у которых чрезмерное снижение АД может привести к развитию инфаркта миокарда или инсульта. 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 - усугубления 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 не менее чем за 36 часов до операции.

Артериальная гипертензия

Отсутствует опыт клинического применения препаратов нифедипина при злокачественной артериальной гипертензии.

Хроническая ИБС

Лекарственный препарат Кордафлекс не следует применять для купирования приступов стенокардии и для вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. У пациентов, принимавших нифедипин в дозах, превышающих рекомендуемые при ишемической болезни сердца, наблюдалось повышение заболеваемости и смертности, что особенно относится к пациентам, перенесшим ИМ.

Нестабильная стенокардия и/или инфаркт миокарда

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 инфаркта миокарда после начала применения блокаторов медленных кальциевых каналов (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 инфаркте миокарда.

ХСН

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

Препарат Кордафлекс 10 мг следует назначать с осторожностью пациентам с низким уровнем миокардиального резерва. В некоторых случаях наблюдалось ухудшение течения ХСН после применения нифедипина.

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 гиперчувствительности 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 до назначения нифедипина.

Прекращение терапии

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

Аортальный стеноз/митральный стеноз/ГОКМ

Как и все лекарственные средства (ЛС), обладающие вазодилатирующим действием, нифедипин следует с осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом,

митральным стенозом или ГОКМ. 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 потребоваться контроль концентрации глюкозы в плазме крови.

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. Снижение давления в легочной артерии и гиповолемия после гемодиализа могут усилить эффекты препарата, в связи с чем, рекомендуется снижение его дозы.

У пациентов, находящихся на гемодиализе, гиповолемия (уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК)) после процедуры диализа может усилить антигипертензивный эффект нифедипина и привести к резкому снижению АД. У таких пациентов препарат Кордафлекс 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 «первичного прохождения» через печень или клиренс нифедипина.

К ЛС, 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);
- хинупристин/дальфопристин;
- вальпроевая кислота;
- циметидин;
- цизаприд;
- дилтиазем.

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.

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.

Вспомогательные вещества

Препарат Кордафлекс содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы или синдромом глюкозо- галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Препарат противопоказан детям и подросткам в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность на данный момент не установлены);

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

ЛС, влияющие на метаболизм нифедипина

Нифедипин метаболизируется с помощью изоферментов CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5, которые находятся в слизистой оболочке кишечника и печени. ЛС, 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, фенobarбитал)

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 фенobarбитала 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

При совместном применении с нижеприведенными слабыми/умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 необходим контроль АД и может возникнуть необходимость понижения дозы нифедипина.

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 ВИЧ-протеазы (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 снижение 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 в 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 одновременном 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 хинупристина/дальфопристина и нифедипина 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 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.

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.

Теofilлин

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 плазме крови в отдельных случаях при совместном 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, сульфипиразон), 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 АД

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

Антикоагулянты

В редких случаях сообщалось об удлинении протромбинового времени при одновременном применении антикоагулянтов непрямого действия (например, варфарина) с нифедипином. Клиническая значимость данного эффекта неизвестна.

Препараты кальция

Снижение эффективности нифедипина.

Нестероидные противовоспалительные препараты (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).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Нифедипин не следует применять во время беременности за исключением случаев, когда препарат применяется в качестве «резервной терапии» при тяжелой артериальной гипертензии, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Адекватных контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось. Имеющейся информации недостаточно для исключения возможности побочных реакций у плода или новорожденного.

В доклинических исследованиях обнаружены тератогенные, эмбриотоксические и фетотоксические эффекты нифедипина.

Отсутствуют данные хорошо контролируемых клинических исследований беременных.

На основании клинических данных применение нифедипина не выявило специфического перинатального риска, однако, наблюдалось повышение частоты развития перинатальной асфиксии, кесарева сечения, преждевременных родов и задержки внутриутробного развития плода. Неизвестно, являются ли вышеприведенные реакции последствиями АГ как основного заболевания, либо они являются побочными реакциями на препарат. Наблюдались случаи острого отека легких при применении БМКК, включая и нифедипин, в качестве токолитических средств при беременности, особенно многоплодной (двойней или более), при внутривенном и/или одновременном применении бета-блокаторов.

Нифедипин не следует применять во время беременности, за исключением ситуации, когда клиническое состояние женщины требует лечения нифедипином. Нифедипин может рассматриваться в качестве средства «резервной терапии» для женщин с тяжелой артериальной гипертензией, не отвечающих на стандартную терапию.

Лактация

Поскольку нифедипин выделяется с грудным молоком, он не рекомендуется в период грудного вскармливания. Концентрация нифедипина в грудном молоке практически не отличается от его концентрации в плазме крови матери. Влияние нифедипина на грудного ребенка при приеме внутрь с грудным молоком неизвестно.

При применении препаратов нифедипина с немедленным высвобождением рекомендуется отсрочить кормление грудью на 3–4 часа после приема нифедипина.

Фертильность

В некоторых случаях при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) применение антагонистов кальциевых каналов, как, например, нифедипин, было связано с обратимыми биохимическими изменениями в головках сперматозоидов, что могло приводить к нарушению их функции. Если повторные попытки ЭКО были безуспешными, то за отсутствием других причин, антагонисты кальциевых каналов, как, например, нифедипин, могут быть причиной неудачи.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Частота нежелательных реакций приводится ниже на основании плацебо-контролируемых клинических исследований нифедипина (база данных клинических исследований: от 22 февраля 2006 г. – нифедипин n=2661; плацебо n=1486, а также исследования ACTION – нифедипин n=3825; плацебо n=3840).

Частые побочные реакции встречались с частотой <3% за исключением отеков (9,9%) и головной боли (3,9%).

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, о которых сообщалось при применении нифедипина, основаны на плацебо-контролируемых исследованиях и пострегистрированных данных, приводятся ниже.

Частота нежелательных реакций определена следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Система классов органов (MedDRA)	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы			тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпура	анемия	агранулоцитоз, лейкопения

Нарушения со стороны иммунной системы		аллергические реакции, аллергический отек /ангионевротический отек (отек Квинке включая отек гортани ¹)	кожный зуд, кожная сыпь крапивница	аутоиммунный гепатит	анафилактические/анафилактические реакции
Нарушения метаболизма и питания					гипергликемия, увеличение массы тела
Психические нарушения		тревожное состояние, нарушение сна			
Нарушения со стороны нервной системы	головная боль, слабость	системное головокружение (вертиго, мигрень, головокружение, тремор	парестезия, дизестезия		гипестезия, сонливость, повышенная утомляемость *
Нарушения со стороны органа зрения		нарушение зрения (в том числе транзиторная потеря зрения на фоне максимальной концентрации нифедипина в плазме крови)			боль в глазах
Нарушения со стороны сердца		тахикардия ощущение сильного сердцебиения	у некоторых пациентов, особенно в начале лечения		аритмия, загрудинная боль (стенокардия)

			или при увеличени и дозы, возможно появление приступов стенокард ии, что требуется отмены препарата; описаны единичные случаи ИМ		
Нарушен ия со стороны сосудов	отеки (включая перифери- ческий отек) чрезмерно й вазодилата ции (бессимпт омное снижение АД, развитие или усугублен ие течения сердечной недостаточ ности (чаще усугублен ие уже имевшейся), «приливы» крови к коже лица, гиперемия кожи лица, ощущение жара)	артериаль- ная гипотензи я, синкопе			

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		носовые кровотечения заложенность носа	затруднение дыхания, кашель	бронхоспазм	одышка отек легких ²
Желудочно-кишечные нарушения	запор	гастроинтестинальная и абдоминальная боль диспепсия (тошнота, диарея или запор), метеоризм, сухость слизистой оболочки полости рта	гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность)		рвота, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера, повышенный аппетит
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		временное повышение активности печеночных ферментов	при длительном приеме нарушение функции печени (внутрипеченочный холестаз)		желтуха
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		эритема	эксфолиативный дерматит, фотодерматит		токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), фоточувствительность, аллергические реакции, пальпируемая

					пурпура
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		мышечные спазмы, отек суставов	артралгия, миалгия		артрит
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		полиурия, дизурия			ухудшение функции почек (у пациентов с почечной недостаточностью)
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		эректильная дисфункция		гинекомастия (у пожилых пациентов, полностью исчезающая после отмены препарата), галакторея	
Общие нарушения и реакции в месте введения	общее недомогание	неспецифическая боль, озноб			

¹ может привести к состоянию, угрожающему жизни;

² случаи были зарегистрированы при применении в качестве токолитического средства во время беременности (см. раздел 4.6).

* При длительном приеме препарата в высоких дозах - парестезия конечностей, ощущение тревоги, экстрапирамидные (паркинсонические) нарушения (атаксия, маскообразное лицо, шаркающая походка, тремор кистей и пальцев рук, затрудненное глотание), депрессия.

Описание отдельных нежелательных реакций

У пациентов, находящихся на диализе, со злокачественной АГ или со сниженным объемом циркулирующей крови (ОЦК) в результате проявления вазодилатации может развиваться выраженное снижение АД.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государства – члена Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Сайт: <http://www.rceth.by/>

4.9 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 в результате подавления

атриовентрикулярной проводимости, гипергликемия в результате подавления секреции инсулина, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок с отеком легких. При тяжелом отравлении – потеря сознания, кома.

Лечение

Терапия должна быть направлена на выведение нифедипина из организма и восстановление стабильных показателей гемодинамики.

Показано назначение активированного угля, промывание желудка, при необходимости - промывание тонкого кишечника.

Антидотом нифедипина являются препараты кальция. Показано введение кальция (10% раствора кальция хлорида или кальция глюконата в/в в виде медленной инфузии, но не более 20 мл). При неэффективности возможно повторное введение под контролем содержания кальция в сыворотке крови. При возобновлении симптоматики можно перейти на длительную инфузию. Если лечение гипотензии недостаточно эффективно, его можно дополнить введением вазоконстрикторных симпатомиметиков (допамина, добутамина, или норадреналина). Катехоламины можно применять только при угрозе жизни (в связи с их пониженной эффективностью требуется высокая доза, вследствие чего возрастает опасность развития аритмии). Во избежание перегрузки сердца инфузии следует проводить с осторожностью, под контролем гемодинамики.

Атропин и бета-симпатомиметики можно применять для симптоматического лечения брадикардии. При угрожающей жизни брадикардии следует применять временные электрокардиостимуляторы.

Необходим тщательный контроль деятельности сердца, легких и выделительной системы.

Рекомендуется контроль концентрации глюкозы (может снижаться высвобождение инсулина) и электролитов (калия, кальция) в крови.

Нифедипин не выводится при гемодиализе, поэтому гемодиализ неэффективен, однако рекомендуется плазмаферез (ввиду высокой степени связывания нифедипина с белками и его относительно малого объема распределения).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: блокаторы кальциевых каналов; селективные блокаторы кальциевых каналов с преимущественным действием на сосуды; производные дигидропиридина.

Код АТХ: C08CA05

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Нифедипин – селективный 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», активизирует функционирование коллатералей. Расширяя периферические артерии, снижает общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), тонус миокарда, постнагрузку, потребность миокарда в кислороде и увеличивает длительность диастолического расслабления ЛЖ. Практически не влияет на синоатриальный и атриовентрикулярный узлы. Не оказывает антиаритмического и проаритмического действия. Не влияет на тонус вен. Нифедипин усиливает почечный кровоток, вызывая умеренный натрийурез. Отрицательное хроно-, дромо- и инотропное действие нифедипина перекрывается рефлекторной активацией симпатoadреналовой системы и увеличением числа 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 выброс возвращаются к тем значениям, которые они имели до начала терапии.

Нифедипин обладает антигипертензивным и антиангинальным действием.

При артериальной гипертензии нифедипин снижает 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 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.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь нифедипин быстро и почти полностью всасывается в ЖКТ после применения внутрь (более 90%). Абсолютная биодоступность нифедипина с немедленным высвобождением составляет 50–70%. Обладает эффектом «первого прохождения» через печень.

После приема внутрь 1 таблетки нифедипина с немедленным высвобождением максимальная концентрация препарата в плазме крови ($C_{\max}$) достигается через 30–60 мин.

Прием пищи не влияет на абсорбцию нифедипина.

Распределение

Связь нифедипина с белками плазмы крови (в основном с альбумином) составляет 95%. Нифедипин проникает через гематоэнцефалический и плацентарный барьеры, выделяется с грудным молоком.

У пациентов с нарушением функции печени или почек возможно значительное снижение связывания нифедипина с белками плазмы крови.

Биотрансформация

Нифедипин почти полностью метаболизируется в печени, метаболизм осуществляется преимущественно изоферментом CYP3A4, а также изоферментами CYP1A2 и CYP2A6.

Элиминация

Период полувыведения ($T_{1/2}$) нифедипина в форме таблеток с немедленным высвобождением составляет 2–4 часа.

80 % от принятой дозы препарата выводится почками в виде неактивных метаболитов, остальная часть (5 – 15%) - с желчью через кишечник. Менее 0,1 % от принятой внутрь дозы нифедипина выводится с мочой в неизменном виде.

Особые группы пациентов

Печеночная недостаточность

Фармакокинетические исследования показали, что у пациентов с циррозом печени отмечается значительное увеличение $T_{1/2}$ и уменьшение общего клиренса нифедипина. По данным клинического исследования у пациентов с нарушением функции печени легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) и умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести клиренс нифедипина после приема внутрь был снижен соответственно на 48% и 72% по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. Отмечено увеличение площади под кривой «концентрация-время» (AUC) и C_{max} соответственно на 93% и 64% у пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью) и соответственно на 253% и 171% у пациентов с умеренным нарушением функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) по сравнению с пациентами с нормальной функцией печени. У пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика нифедипина не изучалась.

Почечная недостаточность

Элиминация нифедипина может быть замедлена у пациентов с нарушением функции почек. Хроническая почечная недостаточность, гемодиализ и перитонеальный диализ не оказывают существенного влияния на фармакокинетику нифедипина. Кумулятивный эффект отсутствует.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

целлюлоза микрокристаллическая

лактозы моногидрат

кроскармеллоза натрия

гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза)

поливинилбутирал (В 30Т)

тальк

магния стеарат

Пленочная оболочка:

гипромеллоза, титана диоксид (E171), краситель железа оксид желтый (E172), магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

4 года.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 100 таблеток во флаконе из коричневого стекла. 1 флакон помещают в картонную пачку вместе с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

1106 Будапешт, ул. Керестури 30–38

Телефон: (+36–1) 803–5555

Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ЭГИС-РУС»

121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13

Телефон: +7 (495) 363-39-66

Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52

Факс: (017) 227-35-53

Электронная почта: info@egis.by

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Кордафлекс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.