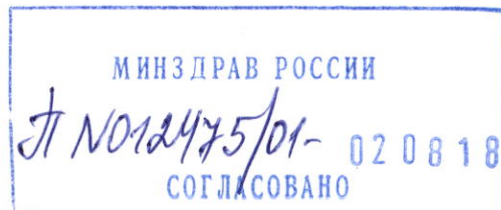


**ИНСТРУКЦИЯ**

**по медицинскому применению лекарственного препарата**

**КОРДАФЛЕКС®**



**Регистрационный номер:** П N012475/01

**Торговое наименование:** Кордафлекс®

**Международное непатентованное наименование:** нифедипин

**Лекарственная форма:** таблетки покрытые пленочной оболочкой

**Состав на 1 таблетку:**

Действующее вещество: нифедипин 10 мг, вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, лактозы моногидрат, кроскармеллоза натрия, гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза), поливинилбутирал (В 30Т), тальк, магния стеарат, пленочная оболочка [гипромеллоза, титана диоксид (Е-171), краситель железа оксид желтый (Е-172), магния стеарат].

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

**Фармакотерапевтическая группа:**

блокатор «медленных» кальциевых каналов

**КОД АТХ:** C08CA05

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

**Фармакодинамика**

Нифедипин – селективный блокатор «медленных» кальциевых каналов, производное 1,4-дигидропиридина. Оказывает антигипертензивное и антиангинальное действие. Антагонисты кальция уменьшают поступление внеклеточных ионов кальция через медленные кальциевые каналы клеточной мембраны. Как специфический и мощный антагонист кальция нифедипин тормозит проникновение ионов кальция внутрь кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток коронарных и периферических артерий оказывая, таким

образом, сосудорасширяющее действие.

При стенокардии нифедипин расширяет периферические артерии, понижая нагрузку на левый желудочек сердца. Кроме того, нифедипин способен расширять интактные зоны частично стенозированных коронарных артерий, тем самым предотвращая ангиоспазм. Это улучшает кровоток и снабжение кислородом ишемизированных зон миокарда. Нифедипин также снижает постнагрузку и потребность миокарда в кислороде.

Нифедипин понижает тонус гладких мышц артериол, что вызывает понижение артериального давления (АД), причем степень снижения зависит от исходных значений АД.

В начале лечения может возникнуть временное повышение частоты сердечных сокращений (ЧСС) с рефлекторным увеличением минутного объема крови, однако, это повышение недостаточно для компенсации вазодилатации.

При краткосрочном и долгосрочном применении нифедипин повышает выведение натрия и воды из организма.

#### Дети и подростки в возрасте до 18 лет

Был выявлен гипотензивный эффект нифедипина у детей и подростков, однако, рекомендации по дозированию в этой группе пациентов отсутствуют.

### **Фармакокинетика**

#### *Всасывание*

После приема внутрь нифедипин почти полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) (более 90%). Абсолютная биодоступность таблеток нифедипина с немедленным высвобождением составляет 40–70%. Нифедипин подвергается интенсивному метаболизму при «первом прохождении» через печень (40–60 %).

После приема внутрь 1 таблетки 10 мг максимальная концентрация препарата в плазме крови ( $C_{max}$ ) достигается через 30–60 мин.

Прием пищи замедляет, но не понижает всасывание.

#### *Распределение*



Связь нифедипина с белками плазмы крови (альбуминами) составляет 94–97%. После внутривенного введения время полураспределения составляет 5–6 минут. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - 2–4 часа.

Нифедипин проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко. Менее 5% введенной дозы проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### *Биотрансформация*

После приема внутрь нифедипин метаболизируется в стенке кишечника и в печени, главным образом, оксидативным путем с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P-450 с образованием трех фармакологически неактивных метаболитов.

#### *Выведение*

Нифедипин полностью метаболизируется в неактивные метаболиты, и выводится из организма в форме метаболитов, в основном, почками. 5–15% выводится с желчью в кишечник. Около 0,1% дозы выводится почками в неизменном виде.

$T_{1/2}$  нифедипина из плазмы крови составляет примерно 2–4 часа. Кумулятивный эффект отсутствует.

Действующее вещество проникает через плацентарный барьер и выделяется в грудное молоко. Менее 5% введенной дозы проникает через гематоэнцефалический барьер.

#### Особые группы пациентов

##### *Пожилые пациенты*

При применении препаратов нифедипина в форме таблеток с пролонгированным / модифицированным высвобождением у пожилых пациентов (возраст > 60 лет) отмечено увеличение  $C_{max}$  и  $T_{1/2}$  по сравнению с более молодыми пациентами.

##### *Пациенты с нарушением функции печени*

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  $C_{\text{таx}}$  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.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

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.

#### *Дети и подростки*

Фармакокинетические исследования не проводились.

### **Показания к применению**

- Артериальная гипертензия, включая 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).

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к нифедипину, к другим производным 1,4-дигидропиридина и к любому из вспомогательных веществ;
- Сердечно-сосудистая недостаточность (кардиогенный шок);



- Выраженная артериальная гипотензия (систолическое артериальное давление менее 90 мм рт. ст.);
- Нестабильная стенокардия;
- Острый инфаркт миокарда (первые 4 недели);
- Лечение острых приступов стенокардии;
- Злокачественная артериальная гипертензия (АГ);
- Вторичная профилактика острого инфаркта миокарда
- Таблетки Кордафлекс® 10 мг нельзя назначать совместно с рифампицином, так как он является ферментным индуктором, в результате чего концентрация нифедипина в плазме крови не достигнет терапевтического уровня;
- Дети и подростки в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены);
- Беременность (до 20 недель включительно) и период грудного вскармливания;
- Редкая непереносимость галактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозно-галактозной мальабсорбции.

**С осторожностью:**

Аортальный стеноз, идиопатический субаортальный стеноз и/или стеноз митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; хроническая сердечная недостаточность (СН); тяжелые нарушения мозгового кровообращения; синдром слабости синусового узла; выраженная тахикардия; пожилой возраст, почечная и печеночная недостаточность (особенно пациенты, находящиеся на гемодиализе – высокий риск чрезмерного и непрогнозируемого снижения АД); сахарный диабет, одновременное применение лекарственных средств (ЛС), являющихся ингибиторами или индукторами изофермента СYP3A4; одновременное применение с другими гипотензивными и антиангинальными лекарственными препаратами (включая бета-адреноблокаторы) и с сердечными гликозидами; пациенты со злокачественной АГ или со сниженным объемом циркулирующей крови (риск выраженного и непрогнозируемого снижения АД); сахарный диабет, беременность (после 20 недели), пациенты с выраженным

стенозом любого отдела ЖКТ (возможность развития непроходимости кишечника).

## **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

### Беременность

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

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, кесаревых сечений, 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 блокаторов кальциевых каналов, включая и нифедипин, в качестве токолитических средств при беременности, особенно при многоплодной беременности (двойней или более), когда препарат вводился внутривенно и/или комбинировался с бета-блокатором.

Имеющейся информации недостаточно для исключения возможности побочных реакций у плода или новорожденного.

Таким образом, применение препарата при беременности требует тщательной индивидуальной оценки пользы/риска.

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.

### Период грудного вскармливания

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.

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

### Фертильность

*Эффект блокаторов кальциевых каналов на экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО)*

Предполагается, что в некоторых случаях при ЭКО антагонисты кальциевых каналов, как, например, нифедипин, вызывают обратимые биохимические изменения в головках сперматозоидов, что приводит 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.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Таблетки следует принимать независимо от времени приема пищи, не разжевывая (за исключением неотложной терапии гипертонического криза), запивая небольшим количеством воды. Не следует запивать таблетки грейпфрутовым соком.

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

### *Артериальная гипертензия*

Рекомендуемая начальная доза препарата Кордафлекс® при артериальной гипертензии составляет 10 мг (1 таблетка) 2-3 раза в сутки. Интервал между двумя приемами препарата должен составлять не менее 2-х часов.

В дальнейшем доза может быть увеличена до 20 мг (2 таблетки) 2 раза в сутки. В большинстве случаев рекомендуется увеличивать дозу с интервалом в 7-14 дней, т.к. это позволяет полностью оценить эффективность и переносимость ранее назначенной дозы.

Максимальная суточная доза препарата Кордафлекс® составляет 40 мг. При необходимости применения нифедипина в суточной дозе свыше 40 мг для лечения артериальной гипертензии рекомендуется назначение препаратов нифедипина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением в дозировке 20 мг, 30 мг, 40 мг или 60 мг.

### *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 АД и 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 (1 таблетка) 3 раза в сутки.



Интервал между двумя приемами препарата должен составлять не менее 2-х часов. В дальнейшем возможно постепенное увеличение дозы на 10 мг с интервалом в 4-5 дней.

Обычная поддерживающая доза нифедипина при стабильной стенокардии составляет 10-20 мг (1-2 таблетки) 3 раза в сутки. Максимальная суточная доза препарата Кордафлекс® составляет 60 мг. При необходимости применения нифедипина в суточной дозе свыше 40 мг для профилактики приступов стабильной стенокардии и вазоспастической стенокардии рекомендуется назначение препаратов нифедипина в форме таблеток с пролонгированным высвобождением в дозировке 20 мг, 30 мг, 40 мг или 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 СУРЗА4 следует соблюдать особую осторожность. Может возникнуть необходимость изменения дозы или полной отмены препарата Кордафлекс®.

#### *Особые группы пациентов*

##### *Пожилый возраст*

У пожилых пациентов (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 тяжелыми нарушениями функции печени доза нифедипина должна быть снижена.

##### *Пациенты с нарушением функции почек*

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

### **Побочное действие**

Частота побочных эффектов по категориям частоты CIOMS III 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%).

Побочные реакции, о которых сообщалось при применении нифедипина, приводятся ниже.

Частота побочных эффектов указана по следующим категориям с уменьшающейся степенью тяжести внутри каждой группы:

очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); редко ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ) и неизвестно (нельзя определить на основании имеющихся данных).

<b>Система классов органов (MedDRA)</b>	<b>Часто</b>	<b>Нечасто</b>	<b>Редко</b>	<b>Частота неизвестна</b>
<b>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</b>				агранулоцитоз, лейкопения
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>		аллергические реакции, аллергический отек	зуд, крапивница, сыпь	Анафилактические/ анафилактикоидные реакции



		/ангионевро- тический отек (включая отек гортани <sup>1</sup> )		
<b>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</b>				гипергликемия
<b>Психические нарушения</b>		тревожное состояние, нарушение сна		
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	головная боль	системное головокруже- ние (вертиго), мигрень, головокру- жение, тремор	парестезия, дизестезия,	гипестезия сонливость
<b>Нарушения со стороны органа зрения</b>		нарушение зрения		боль в глазах
<b>Нарушения со стороны сердца</b>		тахикардия ощущение сильного сердцебиения		боль в грудной клетке (стено- кардия)
<b>Нарушения со стороны сосудов</b>	отек (включая перифери- ческий отек)	Артериальная гипотензия, синкопе		
<b>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</b>		носовые кровотечения, заложенность носа,		одышка отек легких <sup>2</sup>

<b>Нарушения со стороны ЖКТ</b>	запор	боль в области желудка и живота, диспепсия, метеоризм, сухость во рту	гиперплазия десен	рвота, недостаточность желудочно-пищеводного сфинктера
<b>Нарушения со стороны печени и желчных путей</b>		временное повышение активности «печеночных» ферментов		желтуха
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</b>		эритема		токсический эпидермальный некролиз, светочувствительность, аллергические реакции, пальпируемая пурпура
<b>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</b>		мышечные спазмы, отек суставов		артралгия миалгия
<b>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</b>		полиурия, дизурия		
<b>Нарушения со стороны репродуктивных органов и молочных желез</b>		нарушение эректильной функции		



<b>Общие расстройства и нарушения в месте введения</b>	общее недомогание	неспецифическая боль, озноб		
--	-------------------	-----------------------------	--	--

<sup>1</sup> может привести к угрожающему жизни исходу.

<sup>2</sup> о таких случаях сообщалось при применении препарата в качестве токолитического средства при беременности.

У пациентов со злокачественной АГ и гиповолемией, находящихся на гемодиализе, может развиваться резкое падение АД вследствие вазодилатации.

### **Сообщение о побочных реакциях**

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

### **Передозировка**

#### *Симптомы*

При тяжелой интоксикации нифедипином могут развиваться следующие симптомы: нарушение сознания с переходом в кому, значительное снижение АД, нарушения сердечного ритма с тахикардией, брадикардия в результате подавления атриовентрикулярной проводимости, гипергликемия в результате подавления секреции инсулина, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок с отеком легких.

#### *Лечение*

Терапия должна быть направлена на выведение нифедипина из организма и восстановление стабильности сердечно-сосудистых функций и дыхания.

При раннем обнаружении интоксикации первым терапевтическим

вмешательством должно быть промывание желудка, назначение активированного угля, при необходимости - с промыванием тонкой кишки.

Важно обеспечить максимальное выведения нифедипина из организма.

Полное удаление невсосавшегося нифедипина посредством промывания желудка и тонкой кишки особенно важно для предотвращения дальнейшего всасывания действующего вещества.

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

Атропин и  $\beta$ -симпатомиметики можно применять для симптоматического лечения брадикардии. При угрожающей жизни брадикардии следует применять временные водители сердечного ритма.

Артериальную гипотензию, развившуюся вследствие кардиогенного шока и вазодилатации, следует устранять введением кальция (10% раствора кальция глюконата в/в в виде медленной инфузии в течение 5 минут, в дозе 0,2 мл/кг, но не более 10 мл). При неэффективности возможно повторное введение под контролем содержания кальция в сыворотке крови. При возобновлении симптоматики можно перейти на постоянную инфузию со скоростью 0,2 мл/кг/ч, но не более 10 мл/ч. В результате, концентрация кальция в сыворотке крови может стать нормальной или слегка повышенной. Если лечение гипотензии недостаточно эффективно, его можно дополнить введением вазоконстрикторных симпатомиметиков (допамина или норадреналина). Дозы этих препаратов подбираются в зависимости от реакции пациента.

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

*При выраженном снижении АД – в/в введение допамина или добутамина.*

*При нарушениях проводимости – атропин, изопреналин или искусственный водитель ритма.*

*При развитии сердечной недостаточности – в/в ведение строфантина.*

Катехоламины можно применять только при угрозе жизни (в связи с их



пониженной эффективностью требуется высокая доза, вследствие чего возрастает опасность развития аритмии).

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

### **Взаимодействия с другими лекарственными средствами**

#### **• Препараты, оказывающие влияние на нифедипин**

Нифедипин метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450 печени и слизистой оболочки кишечника. Препараты, индуцирующие или блокирующие этот фермент, могут влиять на эффект «первого прохождения» (при приеме внутрь) или изменять клиренс нифедипина.

Степень и продолжительность этих взаимодействий следует учитывать, если нифедипин применяется совместно со следующими препаратами.

#### **Рифампицин**

Рифампицин в значительной мере индуцирует изофермент CYP3A4. При совместном применении с рифампицином биодоступность нифедипина резко снижается, таким образом, эффективность препарата ослабляется. Таким образом, совместное применение нифедипина с рифампицином противопоказано.

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

*Препараты, повышающие концентрацию нифедипина в крови:*

#### **Макролиды (например, эритромицин)**

Взаимодействие макролидов с нифедипином не исследовали. Известно, что некоторые антибиотики класса макролидов ингибируют метаболизм других препаратов с участием изофермента CYP3A4. Поэтому при совместном применении нельзя исключить возможного повышения концентрации нифедипина в плазме крови.

Несмотря на то, что азитромицин по своей структуре относится к классу макролидов, он не является ингибитором изофермента CYP3A4.

### **Ингибиторы протеаз ВИЧ (например, ритонавир)**

Не проводилось клинических исследований взаимодействия ингибиторов протеаз ВИЧ с нифедипином. О препаратах, относящихся к этой группе, известно, что они ингибируют изофермент CYP3A4 цитохрома P450. Кроме того, было установлено, что препараты этой группы *in vitro* ингибируют метаболизм нифедипина, опосредованный изоферментом CYP3A4. Поэтому при совместном применении с нифедипином нельзя исключить, что его концентрация в плазме крови значительно возрастет в результате замедления эффекта «первого прохождения». Кроме того, нельзя исключить и замедление выведения препарата.

### **Противогрибковые препараты, азолы (например, кетоконазол)**

Не проводилось клинических исследований взаимодействия противогрибковых азолов с нифедипином. Известно, что некоторые препараты этой группы ингибируют изофермент CYP3A4 цитохрома P450. Кроме того, было установлено, что препараты этой группы *in vitro* ингибируют метаболизм нифедипина, опосредованный изоферментом CYP3A4. Поэтому при совместном применении с нифедипином нельзя исключить, что его концентрация в плазме крови значительно возрастет в результате замедления эффекта «первого прохождения»; кроме того, нельзя исключить и замедление выведения препарата.

### **Флуоксетин**

Не проводилось клинических исследований взаимодействия флуоксетина с нифедипином. Известно, что флуоксетин *in vitro* ингибирует метаболизм нифедипина, опосредованный изоферментом CYP3A4 цитохрома P450. Поэтому при совместном применении с нифедипином нельзя исключить повышение его концентрации в плазме крови.

### **Нефазодон**

Не проводилось клинических исследований взаимодействия нефазодона с нифедипином. Известно, что нефазодон *in vitro* ингибирует метаболизм



нифедипина, опосредованный изоферментом CYP3A4 цитохрома P450. Поэтому при совместном применении с нифедипином нельзя исключить повышение его концентрации в плазме крови.

### **Квинупристин/далфопристин**

При совместном применении квинупристина/далфопристина с нифедипином может повыситься концентрация нифедипина в плазме крови.

### **Вальпроевая кислота**

Не проводилось клинических исследований взаимодействия вальпроевой кислоты с нифедипином. Так как вальпроевая кислота путем ингибирования фермента повышает концентрацию другого ингибитора кальциевого канала – нимодипина – в плазме крови, то нельзя исключить усиление эффекта и в данном случае.

### **Циметидин**

Так как циметидин ингибирует изофермент CYP3A4 цитохрома P450, он повышает концентрацию нифедипина в плазме крови, усиливая его гипотензивный эффект.

### **Дилтиазем**

Повышает экспозицию (AUC) нифедипина.

### *Другие виды взаимодействия*

### **Цизаприд**

Совместное применение цизаприда с нифедипином приводит к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

### ***Препараты, индуцирующие изофермент CYP3A4 цитохрома P450:***

#### Антиэпилептические препараты (фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин)

**Фенитоин** индуцирует изофермент CYP3A4 цитохрома P450. При одновременном применении фенитоина с нифедипином биодоступность и, соответственно, эффективность последнего понижается. При совместном применении этих препаратов следует контролировать клиническую эффективность и в случае необходимости повысить дозу нифедипина. В этом

случае по окончании лечения фенитоином может возникнуть необходимость повышения дозы нифедипина. Если при совместном применении двух препаратов была повышена доза нифедипина, то после отмены лечения фенитоином следует взвесить возможность понижения дозы нифедипина.

Не проводилось клинических исследований по взаимодействию карбамазепина или фенobarбитала с нифедипином. В связи с тем, что карбамазепин как индуктор изофермента CYP3A4 цитохрома P450 понижает концентрацию в крови аналогичного по структуре блокатора кальциевых каналов нимодипина, нельзя исключить возможности понижения концентрации нифедипина в плазме крови и ухудшения его эффективности.

- **Влияние нифедипина на другие ЛС:**

#### **Гипотензивные средства**

При назначении вместе со следующими антигипертензивными средствами возможна суммация антигипертензивных эффектов:

- диуретики;
- $\beta$ -блокаторы;
- ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ);
- антагонисты рецепторов ангиотензина;
- другие блокаторы кальциевых каналов;
- альфа-адреноблокаторы;
- ингибиторы фосфодиэстеразы-5;
- метилдопа;
- магния сульфат.

#### **$\beta$ -адреноблокаторы**

При совместном применении нифедипина с бета-адреноблокаторами необходим тщательный контроль, так как в некоторых случаях сообщалось об ухудшении течения СН.



### **Дигоксин**

Совместный прием с дигоксином может привести к повышению концентрации этого препарата в плазме вследствие понижения его клиренса. Ввиду опасности передозировки дигоксина, состояние пациентов следует контролировать и при необходимости следует понизить дозу гликозида.

### **Хинидин**

При совместном применении хинидина с нифедипином концентрация хинидина в плазме крови может понизиться, а после отмены нифедипина в некоторых случаях наблюдается повышение концентрации хинидина в крови. По некоторым данным литературы при совместном применении двух препаратов наблюдалось повышение концентрации нифедипина в плазме крови, другие авторы не наблюдали изменений фармакокинетики нифедипина. Таким образом, если на фоне терапии нифедипином необходимо назначение хинидина, необходимо тщательно контролировать АД и, если необходимо, понизить дозу нифедипина.

### **Такролимус**

Такролимус метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В соответствии с опубликованными данными литературы при совместном применении такролимуса с нифедипином может повыситься концентрация такролимуса в плазме. Концентрацию такролимуса следует контролировать и при необходимости понизить его дозу.

### **Винкристин**

При одновременном применении с нифедипином снижается выведение винкристина, что может потребовать снижения его дозы.

### **Цефалоспорины**

При одновременном применении с нифедипином повышается концентрация цефалоспоринов в плазме крови.

### **Нитраты**

Необходимо учитывать синергическое действие при одновременном применении нифедипина и нитратов.

## **Теofilлин**

Нифедипин повышает концентрацию теofilлина в плазме крови при одновременном применении.

## **Фентанил**

Одновременное применение фентанила и нифедипина может привести к выраженному снижению АД, поэтому, если это возможно, рекомендуется отменить нифедипин как минимум за 36 часов до проведения анестезии с применением фентанила.

## **Антикоагулянты непрямого действия**

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

## **Взаимодействие с пищевыми продуктами и напитками**

Сок грейпфрута ингибирует систему изофермента CYP3A4 цитохрома P450. В связи с уменьшением пресистемного метаболизма и замедленным выведением, концентрация нифедипина в плазме крови может повыситься и продолжительность эффекта может продлиться, то есть антигипертензивный эффект может стать более выраженным. После последнего употребления сока грейпфрута этот эффект может наблюдаться в течение трёх дней. Таким образом, следует избегать совместного применения нифедипина с соком грейпфрута.

## **Особые указания**

Отмену препарата Кордафлекс® 10 мг следует осуществлять постепенно (существует риск развития синдрома «отмены»). Отмену любых бета-блокаторов следует проводить с постепенным понижением дозы, в течение 8–10 дней.

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 дозу до назначения нифедипина

● Препарат нельзя применять для вторичной профилактики ИМ.

● Препарат Кордафлекс<sup>®</sup> 10 мг нельзя применять для купирования приступов стенокардии.

Особая осторожность и тщательное медицинское наблюдение необходимо в следующих случаях: выраженная гипотензия (систолическое АД ниже 90 мм. рт. ст.), хроническая СН, если пациенты находятся на гемодиализе (риск значительного снижения АД), беременность (препарат противопоказан при беременности).

● Как и прочие лекарственные средства, обладающие вазодилатирующим действием, препарат Кордафлекс<sup>®</sup> следует с осторожностью применять у пациентов с аортальным стенозом, митральным стенозом или гипертрофической обструктивной кардиомиопатией. У пациентов с обструктивной кардиомиопатией существует риск увеличения частоты, тяжести проявления и продолжительности приступов стенокардии после приема нифедипина. В таких случаях необходима отмена препарата Кордафлекс<sup>®</sup>.

Нифедипин с быстрым высвобождением может вызвать резкое падение АД с рефлекторной тахикардией и привести к развитию таких сердечно-сосудистых осложнений, как ишемия миокарда или ишемия мозга.



Как и в случае других вазоактивных препаратов, в очень редких случаях после приема нифедипина с быстрым высвобождением может возникнуть боль в груди (приступ стенокардии) (спонтанные сообщения), особенно в начале курса лечения нифедипином. Результаты клинических исследований выявили, что случаи развития приступов стенокардии наблюдались нечасто.

У пациентов со стенокардией приступы стенокардии могут стать более частыми, длительными и тяжелыми, особенно в начале лечения.

В некоторых случаях сообщалось о развитии ИМ, что, однако, нельзя отличить от естественного течения основного заболевания.

Гипотензивный эффект этого препарата усиливается при гиповолемии.

При почечных заболеваниях дозу нифедипина изменять не требуется. Снижение давления в легочной артерии и гиповолемия после диализа могут усилить эффекты препарата, в связи с чем, рекомендуется снижение его дозы.

У пациентов с высоким АД и сниженным ОЦК, находящихся на гемодиализе, препарат следует применять с осторожностью, так как может произойти резкое падение АД.

Нифедипин не следует применять в период беременности, за исключением клинических состояний, когда беременной женщине необходимо лечение нифедипином. Нифедипин можно назначать беременным исключительно при тяжелой гипертензии, не реагирующей на лечение другими препаратами. Нифедипин не рекомендуется при грудном вскармливании, так как известно, что этот препарат выделяется в грудное молоко человека, но нет данных об эффекте небольших количеств нифедипина, всасывающихся после поступления в ЖКТ младенца.

При совместном назначении нифедипина с внутривенным раствором магния сульфата необходим тщательный контроль АД из-за возможности чрезмерного падения, что может нанести вред матери и плоду.

Необходима осторожность при введении этого препарата пациентам с заболеваниями печени. В тяжелых случаях доза должна быть снижена. Редко возможно повышение активности печеночных ферментов, которое обычно имеет преходящий характер, но иногда может быть сильно выраженным. Такие изменения лабораторных анализов редко связаны с клинической симптоматикой, но в некоторых случаях могут быть вызваны аутоиммунным гепатитом на фоне внутрипеченочного холестаза и желтухи.

Возможен положительный результат теста Кумбса при имеющейся гемолитической анемии или без нее, но доказать наличие причинно-следственной связи между этими проявлениями и применением нифедипина нельзя.

Ингаляционные анестетики могут усилить снижение АД. Если во время терапии пациенту потребуется хирургическое вмешательство под общей анестезией, необходимо проинформировать анестезиолога о проводимой терапии.

Таблетки Кордафлекс® 10 мг следует назначать с осторожностью пациентам с низким функциональным сердечным резервом. В некоторых случаях наблюдалось ухудшение течения СН после применения нифедипина.

У пациентов, принимавших нифедипин в дозах, превышающих рекомендуемые по поводу ишемической болезни сердца, наблюдалось повышение заболеваемости и смертности, что особенно относится к пациентам, перенесшим ИМ.

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

Нифедипин метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450. Препараты, ингибирующие или индуцирующие этот фермент, могут влиять на эффект «первого прохождения» или изменять клиренс нифедипина. Таким образом, ингибиторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450 могут повысить концентрацию нифедипина в плазме крови. К таким препаратам относятся:

– макролиды (например, эритромицин);



- ингибиторы ВИЧ-протеаз (например, ритонавир);
- противогрибковые препараты азолы (например, кетоконазол);
- антидепрессанты (нефадозон, флуоксетин);
- квинупристин/далфопристин;
- вальпроевая кислота;
- циметидин;
- цизаприд;
- дилтиазем.

При совместном применении этих препаратов с нифедипином следует контролировать АД и, при необходимости, рассмотреть возможность понижения дозы нифедипина.

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 хронической сердечной недостаточностью следует тщательно дифференцировать периферические отеки, связанные с применением нифедипина, от симптомов прогрессирования дисфункции левого желудочка.

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).

Информация о применении препарата у особых групп пациентов приводится в разделе о режиме дозирования.

**Таблетки Кордафлекс® 10 мг содержат лактозы моногидрат.**

Пациенты с редкими наследственными нарушениями (непереносимость галактозы, лактазная недостаточность или глюкозно-галактозная мальабсорбция) не должны принимать данное лекарственное средство.

На протяжении курса лечения препаратом **следует избегать употребления спиртных напитков.**

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами**

Вследствие различной индивидуальной реакции пациентов на препарат может нарушаться способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Это особенно важно учитывать в начале лечения, при изменении назначений препаратов и при употреблении алкогольных напитков.

**Форма выпуска**

Таблетки покрытые пленочной оболочкой, 10 мг.

По 100 таблеток во флаконе из коричневого стекла. 1 флакон помещают в картонную пачку вместе с инструкцией по применению.

**Условия хранения**

При температуре от 15 до 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

4 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.



## Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

## Держатель регистрационного удостоверения

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38

(1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38, Hungary)

Телефон: (36-1) 803-5555,

Факс: (36-1) 803-5529

## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС», Венгрия

9900, Керменд, ул. Матяш кирай, 65 (все стадии производства)

*\*В случае расфасовки и упаковки препарата в России дополнительно указывается:*

Расфасовано, упаковано:

ООО «Сердикс», Россия

142150, г. Москва, д. Софьино стр. 1/1

**Наименование и адрес организации, уполномоченной держателем регистрационного удостоверения лекарственного препарата на принятие претензий от потребителя:**

ООО «ЭГИС-РУС», Россия

121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, д. 8

телефон: (495) 363-39-66

Директор по регистрации  
лекарственных препаратов



Творогова Е.В.