

Коринфар таб. прол/д

СОСТАВ

действующее вещество: нифедипин;

1 таблетка содержит нифедипина 10 мг

вспомогательные вещества: лактоза, крахмал картофельный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон, магния стеарат, гипромеллоза, макрогол 6000, макрогол 35000, хинолин желтый (E 104), титана диоксид (E 171), тальк.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки пролонгированного действия.

Основные физико-химические свойства: желтые, двояковыпуклые, круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой, со скошенными, неповрежденными краями и одинаковым внешним видом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА

Селективные антагонисты кальция с преимущественным влиянием на сосуды. Код АТХ C08C A05.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

фармакодинамика. Нифедипин является антагонистом кальция, подавляет поступление кальция в клетки миокарда, гладкие мышцы коронарной артерии и периферических капилляров. Нифедипин расширяет коронарные артерии и снижает мышечный тонус коронарных артерий, тем самым увеличивая приток кислорода. В то же время он уменьшает ОПСС (постнагрузку), тем самым разгружая сердце. Ослабляя работу сердца, он снижает потребность в кислороде. Нормализация АД происходит из-за расширения системных артерий и артериол, а также благодаря снижению ОПСС.

Особенно на начальном этапе лечения ЧСС и объем сердца могут возрасти из-за активации рефлекса барорецепторов. При долгосрочном лечении нифедипином ЧСС и объем сердца возвращаются к предтерапевтическим значениям.

Фармакокинетика. Абсорбция. После приема нифедипин быстро и почти полностью всасывается. Всасывание нифедипина составляет 50–60%.

Высвобождение нифедипина из таблеток пролонгированного действия происходит медленнее и достигает C_{\max} в плазме крови через 2–4 ч после приема, его действие длится 10–12 ч.

Распределение. Нифедипин связывается с белками плазмы крови, главным образом с альбумином, на 94–99%. Исследования на животных показали, что высвобожденный нифедипин распределяется по всем органам и тканям. Концентрация в сердечной мышце была выше, чем в скелетных мышцах.

Ни нифедипин, ни его метаболиты не накапливаются в тканях.

Метаболизм. Нифедипин почти полностью метаболизируется в печени с помощью цитохромного P450 изофермента CYP 3A4. Метаболиты фармакологически неактивны. У пациентов с нарушенной функцией печени метаболизм несколько замедлен.

Выведение. 80% метаболитов выводится с мочой, остальное — с калом. Только незначительное количество нифедипина в неизменном виде выводится с мочой.

$T_{1/2}$ после перорального приема таблетки пролонгированного действия составляет 8–10 ч; он может быть несколько удлиненным у пациентов с почечной недостаточностью.

ПОКАЗАНИЯ

АГ, стенокардия (в основном вазоспастическая и хроническая стабильная).

ПРИМЕНЕНИЕ

режим дозирования следует определять индивидуально, с учетом тяжести заболевания и реакции пациента на применяемое лечение.

В зависимости от индивидуальной клинической картины, рекомендованную дозу следует повышать постепенно.

Начальная и поддерживающая доза во всех случаях составляет 1 таблетку 2 раза в сутки. В случае необходимости дозу можно повысить до 2 таблеток 2 раза в сутки. Пациентам со стенокардией Принцметала (вазоспастической) суточную дозу можно повысить до максимальной 60 мг.

Пациентам с печеночной недостаточностью требуется постоянное наблюдение, возможно снижение дозы препарата.

Препарат следует принимать не разжевывая, после еды, запивая достаточным количеством жидкости (кроме грейпфрутового сока), лучше утром и вечером в одно и то же время.

Прием пищи вместе с таблеткой приводит к замедлению, но не уменьшению всасывания.

Терапию с применением препарата следует прекращать постепенно, особенно в случаях приема препарата в высоких дозах.

Таблетки пролонгированного действия не следует делить на части, поскольку в таком случае защита от света, гарантируемая защитной оболочкой, больше не обеспечивается.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

повышенная чувствительность к нифедипину или любому другому компоненту препарата; кардиогенный шок; аортальный стеноз высокой степени; нестабильная стенокардия; острый инфаркт миокарда (в течение первых 4 нед); одновременный прием рифампицина (из-за невозможности достичь эффективных уровней нифедипина в плазме крови вследствие индукции ферментов); илеостома или колостома.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

со стороны системы кроветворения и лимфатической системы: изменение показателей формулы крови, анемия, лейкопения, тромбоцитопения и тромботическая микроангиопатия, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура.

Со стороны иммунной системы: аллергические реакции, аллергический отек (включая отек гортани), зуд, крапивница, сыпь, анафилактические/анафилактоидные реакции, ангионевротический отек, отек лица.

Со стороны метаболизма: гипергликемия (особенно у больных сахарным диабетом).

Со стороны нервной системы: головная боль, головокружение, мигрень, тремор, парестезии, дизестезия, гипестезия, сонливость, вертиго.

Со стороны психики: реакции тревоги, расстройства сна, изменение настроения, нервозность.

Со стороны органа зрения: незначительное временное изменение зрительного восприятия, нарушение зрения, боль в глазу, чрезмерное слезотечение.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: приливы, усиленное сердцебиение, тахикардия, стенокардия, отеки, вазодилатация, потеря сознания, артериальная гипотензия, симптоматическая гипотензия, ортостатическая гипотензия, инфаркт миокарда, боль в груди, эритромегалия, особенно в начале лечения. У пациентов со злокачественной АГ и гиповолемией, находящихся на гемодиализе,

может наблюдаться значительное снижение АД вследствие вазодилатации.

Со стороны дыхательной системы: носовое кровотечение, заложенность носа, одышка, отек легких (в случае применения у беременных в качестве токолитического средства), кашель, спастическое состояние бронхиальных мышц вплоть до опасной для жизни одышки, которое проходит после прекращения лечения.

Со стороны пищеварительного тракта: запор, нарушения функций пищеварительного тракта, такие как диспепсия, диарея, боль в животе, метеоризм, тошнота, рвота, сухость во рту, гиперплазия десен, недостаточность гастроэзофагеального сфинктера, ощущение переполненности желудка, отрыжка, отсутствие аппетита, боль в ЖКТ, безоар, дисфагия, язва кишечника, кишечная непроходимость.

Со стороны гепатобилиарной системы: транзиторное повышение активности трансаминаз, желтуха, холестаза.

Со стороны кожи и подкожной клетчатки: эритема, болезнь Митчелла, реакции гиперчувствительности кожи, такие как зуд, экзантема, отеки кожи и слизистых оболочек, повышенное потоотделение, крапивница, фотодерматит, пурпура, токсикодермальный некролиз, эксфолиативный дерматит, реакция фоточувствительности.

Со стороны опорно-двигательной системы: миалгия, артралгия, мышечные судороги, отек суставов.

Со стороны почек и мочевыводящих путей: временное снижение функции почек в случаях почечной недостаточности, повышение частоты мочеиспускания, увеличение количества суточного выделения мочи, полиурия, дизурия, никтурия.

Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: гинекомастия (процесс является обратимым, симптомы исчезают после прекращения приема нифедипина), эректильная дисфункция.

Общие нарушения: повышенная утомляемость, недомогание, лихорадка, неспецифическая боль.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

при выраженной артериальной гипотензии (систолическое АД <90 мм рт. ст.), выраженной сердечной недостаточности препарат следует применять с осторожностью.

Пациентам с нарушением функции печени требуется тщательный мониторинг, а в тяжелых случаях — снижение дозы.

Нифедипин метаболизируется системой цитохрома P450 3A4, поэтому препараты, ингибирующие или индуцирующие эту систему ферментов, могут изменять первое прохождение или клиренс нифедипина.

К препаратам, которые являются слабыми или умеренными ингибиторами системы цитохрома P450 3A4 и могут приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови, относятся:

- макролидные антибиотики (например эритромицин);
- ингибиторы анти-ВИЧ протеазы (например ритонавир);
- азольные антимикотики (кетоконазол);
- антидепрессанты (нефазодон и флуоксетин);
- хинупристин/дальфопристин;
- вальпроевая кислота;
- циметидин.

При одновременном применении нифедипина с этими препаратами необходимо контролировать АД и в случае необходимости рассмотреть вопрос о снижении дозы нифедипина.

Как и в случае с другими материалами, которые не деформируются, необходимо соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов с имеющимся сужением ЖКТ из-за возможности возникновения обструкционных симптомов.

Очень редко может возникать безоар, при котором может потребоваться хирургическое вмешательство.

В редких случаях были описаны обструкционные симптомы при отсутствии в анамнезе нарушений со стороны ЖКТ.

Препарат нельзя применять у пациентов с подвздошно-кишечным резервуаром (илеостомой после проктоколэктомии).

Применение препарата может привести к получению ложноположительных результатов при рентгенологическом исследовании с использованием бариевого контрастного средства (например дефекты наполнения интерпретируются как полип).

Препарат не следует применять, если возможна связь между предыдущим применением нифедипина и ИБС. У пациентов со стенокардией приступы могут возникать чаще, а их продолжительность и интенсивность могут увеличиваться, особенно в начале лечения.

Следует с особой осторожностью назначать пациентам, находящимся на гемодиализе, при злокачественной АГ или гиповолемии, поскольку расширение кровеносных сосудов может вызвать значительное снижение АД.

Отдельные эксперименты *in vitro* выявили взаимосвязь между применением антагонистов кальция, в частности нифедипина, и обратимыми биохимическими изменениями сперматозоидов, ухудшающими способность последних к оплодотворению. В случае, если попытки оплодотворения *in vitro* оказываются неуспешными, при отсутствии других объяснений антагонисты кальция, в частности нифедипин, могут рассматриваться как возможная причина этого явления.

Пациентам с такими редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение всасывания глюкозы-галактозы, не следует назначать препарат.

Грейпфрутовый сок тормозит метаболизм нифедипина, что приводит к повышению его концентрации в плазме крови.

Применение в период беременности и кормления грудью. Применение нифедипина противопоказано в период беременности (до 20-й недели).

Применение нифедипина во время беременности после 20-й недели требует тщательной оценки соотношения риск/польза, вопрос о терапии препаратом следует рассматривать только в случае, когда все другие тактики лечения или не показаны, или оказались неэффективными. Результаты соответствующих и хорошо контролируемых исследований применения препарата у беременных отсутствуют.

Исследования на животных показали эмбриотоксичность, фетотоксичность и тератогенность препарата.

При в/в применении блокаторов кальциевых каналов, в том числе нифедипина, для снижения родовой деятельности и/или при одновременном применении агонистов β_2 -адренорецепторов сообщалось об остром отеке легких (особенно в случае многоплодной беременности).

При применении препарата одновременно с в/в введением магния сульфата необходим тщательный мониторинг АД из-за возможности его значительного снижения, что может навредить матери и плоду.

Нифедипин проникает в грудное молоко, поэтому кормление грудью следует прекратить, если в период лактации необходимо применять препарат.

Дети. Безопасность и эффективность применения нифедипина у детей исследованы недостаточно; поэтому нифедипин не следует назначать детям.

Способность влиять на скорость реакции при управлении транспортными средствами или другими механизмами. Проведение терапии с применением этого лекарственного препарата требует постоянного медицинского наблюдения. Вследствие разницы индивидуальной

реакции организма на препарат, способность к управлению транспортом, управлению механизмами, выполнению операций, связанных с положением тела без опоры, нарушается. В большей степени эти предостережения касаются начального периода проведения терапии, времени повышения дозы препарата и перехода на другой препарат.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

препараты, влияющие на эффективность нифедипина. Нифедипин метаболизируется через систему цитохрома P450 3A4, расположенную в слизистой оболочке кишечника и печени. Поэтому препараты, ингибирующие или индуцирующие эту систему ферментов, могут изменять первое прохождение (после перорального применения) или клиренс нифедипина.

При применении нифедипина вместе с нижеприведенными препаратами следует учитывать степень и продолжительность взаимодействия.

Рифампицин. Рифампицин значительно индуцирует систему цитохрома P450 3A4. При одновременном применении с рифампицином биодоступность нифедипина значительно снижается и таким образом его эффективность ослабевает. Несмотря на это, применение комбинации нифедипина с рифампицином противопоказано.

При одновременном применении следующих слабых или умеренных ингибиторов системы цитохрома P450 3A4 следует контролировать АД и в случае необходимости рассмотреть вопрос о снижении дозы нифедипина.

Макролидные антибиотики (например эритромицин). Исследований взаимодействия нифедипина и макролидных антибиотиков не проводилось. Определенные макролидные антибиотики ингибируют опосредованный системой цитохрома P450 3A4 метаболизм других препаратов. Несмотря на это, нельзя исключать вероятность повышения концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов.

Азитромицин, структурно схожий с представителями класса макролидных антибиотиков, не ингибирует CYP 3A4.

Ингибиторы анти-ВИЧ протеазы (например ритонавир). Клинических исследований по изучению вероятности взаимодействия нифедипина и определенных ингибиторов анти-ВИЧ протеазы еще не проводили. Известно, что препараты этого класса ингибируют систему цитохрома P450 3A4. Кроме того, препараты этого класса ингибируют *in vitro* опосредованный системой цитохрома P450 3A4 метаболизм нифедипина. При одновременном применении с нифедипином нельзя исключать значительного повышения концентрации нифедипина в плазме крови вследствие снижения метаболизма при первом прохождении и снижения скорости выведения из организма.

Азольные антимикотики (кетоконазол). Формального клинического исследования по изучению вероятности взаимодействия нифедипина и определенных азольных антимикотиков еще не проводили. Известно, что препараты этого класса ингибируют систему цитохрома P450 3A4. При пероральном применении одновременно с нифедипином нельзя исключать значительного повышения системной биодоступности нифедипина вследствие снижения метаболизма при первом прохождении.

Флуоксетин. Клинического исследования по изучению вероятности взаимодействия нифедипина и флуоксетина еще не проводили. Известно, что флуоксетин ингибирует *in vitro* опосредованный системой цитохрома P450 3A4 метаболизм нифедипина. При одновременном применении этих препаратов нельзя исключать повышения концентрации нифедипина в плазме крови.

Нефазодон. Клинического исследования по изучению вероятности взаимодействия нифедипина и нефазодона еще не проводили. Известно, что нефазодон ингибирует *in vitro* опосредованный системой цитохрома P450 3A4 метаболизм других препаратов. При одновременном применении обоих препаратов нельзя исключать повышения концентрации нифедипина в плазме крови.

Хинупристин/дальфопристин. Одновременное применение хинупристина/дальфопристина и нифедипина может приводить к повышению концентрации нифедипина в плазме крови.

Вальпроевая кислота. Формального клинического исследования по изучению вероятности взаимодействия нифедипина и вальпроевой кислоты еще не проводили. Известно, что вальпроевая кислота повышает концентрацию в плазме крови структурно подобного блокатора кальциевых каналов нимодипина вследствие ингибирования ферментов, несмотря на это, нельзя исключить повышение концентрации нифедипина в плазме крови и повышение эффективности.

Циметидин, ранитидин. Вследствие ингибирования цитохрома P450 3A4 циметидин/ранитидин повышает концентрацию нифедипина в плазме крови и может усиливать антигипертензивный эффект. Циметидин действует на цитохромный изоэнзим CYP 3A4 как ингибитор. Нифедипин следует с осторожностью назначать пациентам, которые уже принимают циметидин, и его дозу следует повышать постепенно.

Дополнительные исследования

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

Противоэпилептические средства, индуцирующие систему цитохрома P450 3A4, такие как фенитоин, карбамазепин и фенобарбитал. Фенитоин индуцирует систему цитохрома P450 3A4. При одновременном

применении с фенитоином биодоступность нифедипина снижается, а эффективность ослабляется. При одновременном применении этих препаратов следует контролировать клинический ответ на терапию нифедипином и в случае необходимости рассмотреть вопрос о повышении дозы нифедипина. В случае повышения дозы нифедипина при одновременном применении этих препаратов при отмене фенитоина следует рассмотреть вопрос о снижении дозы нифедипина.

Формально клинических исследований по изучению вероятности потенциального взаимодействия нифедипина и карбамазепина или фенобарбитала не проводили. Известно, что оба препарата снижают концентрацию в плазме крови структурно подобного блокатора кальциевых каналов нифедипина вследствие индукции ферментов. Несмотря на это, нельзя исключить снижения концентрации нифедипина в плазме крови и снижения эффективности.

Дилтиазем ослабляет метаболизм нифедипина, что может обусловить снижение дозы.

Эффект нифедипина на другие препараты

Антигипертензивные препараты. Нифедипин может повышать гипотензивный эффект применяемых одновременно антигипертензивных препаратов, таких как:

- диуретики;
- блокаторы β -адренорецепторов;
- ингибиторы АПФ;
- антагонисты AT_1 -рецепторов;
- другие кальциевые антагонисты;
- блокаторы α -адренорецепторов;
- ингибиторы ФДЭ-5;
- α -метилдопа;
- магния сульфат.

При одновременном применении *глицерилтринитрата* и *изосорбида пролонгированного действия* следует принимать во внимание синергический эффект нифедипина.

Одновременное применение нифедипина и *трициклических антидепрессантов* может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме крови и усилению антигипертензивного действия нифедипина.

У пациентов, которые лечатся нифедипином, фентанил может вызвать гипотензию. Следует воздержаться от приема нифедипина в течение не менее 36 ч до плановой операции с использованием анестезии на основе фентанила.

Нифедипин может привести к токсическому действию *сульфата магния*, что является причиной нервно-мышечной блокады. Одновременный прием нифедипина и сульфата магния не рекомендуется из-за того, что он является опасным и может угрожать жизни пациента.

У пациентов, принимающих *антикоагулянты на основе кумарина*, после приема нифедипина отмечено увеличение протромбинового времени. Значимость этого взаимодействия не исследовалась в полной мере.

Нифедипин может изменить бронхиальную реактивность на *метахолин*. Перед неспецифическим бронхопровокационным тестом с применением метахолина нифедипин необходимо отменить (при возможности).

При одновременном применении нифедипина с *блокаторами β -адренорецепторов* необходим тщательный мониторинг состояния пациента, поскольку известны единичные случаи обострения сердечной недостаточности.

Дигоксин, теофиллин. При одновременном приеме нифедипина с теофиллином или дигоксином может возрасти концентрация теофиллина или дигоксина в плазме крови. Рекомендуется контролировать концентрацию теофиллина или дигоксина в плазме крови и при необходимости корректировать дозу.

Хинидин. При одновременном применении нифедипина и хинидина в отдельных случаях отмечено снижение уровня хинидина, а при отмене нифедипина — резкое повышение концентрации хинидина в плазме крови. Несмотря на это, при одновременном применении или отмене нифедипина рекомендуется проводить мониторинг концентрации хинидина в плазме крови, а в случае необходимости — корректировать дозу хинидина. Сообщалось о повышении концентрации нифедипина в плазме крови при одновременном применении этих препаратов, однако изменений фармакокинетики нифедипина не отмечалось.

Несмотря на это, следует тщательно контролировать АД при включении хинидина в схему терапии нифедипином. В случае необходимости следует снизить дозу нифедипина.

Такролимус. Известно, что такролимус метаболизируется через систему цитохрома P450 3A4. Опубликованные данные указывают на то, что в отдельных случаях дозу такролимуса при одновременном применении с нифедипином можно снизить. При одновременном применении этих препаратов следует проводить мониторинг концентрации такролимуса в плазме крови и в случае необходимости — рассмотреть вопрос о снижении дозы такролимуса.

При одновременном приеме винкристина выявлено снижение выведения винкристина, при снижении дозы цефалоспоринов — повышение уровня цефалоспоринов в плазме крови.

Другие виды взаимодействий

Грейпфрутовый сок. Грейпфрутовый сок ингибирует систему цитохрома P450 3A4. Употребление грейпфрутового сока при применении нифедипина приводит к повышению концентрации препарата в плазме крови и увеличению продолжительности действия нифедипина вследствие снижения метаболизма при первом прохождении или снижения клиренса. Вследствие этого может усиливаться антигипертензивное действие препарата. После регулярного употребления грейпфрутового сока этот эффект может длиться в течение по крайней мере 3 дней после последнего употребления сока.

Несмотря на это, при терапии нифедипином следует избегать употребления грейпфрута/грейпфрутового сока.

Применение нифедипина может привести к получению ложноповышенных результатов при спектрофотометрическом определении концентрации ванилилминдальной кислоты в моче (однако при применении метода высокоэффективной жидкостной хроматографии этот эффект не наблюдается).

ПЕРЕДОЗИРОВКА

симптомы острой интоксикации нифедипином: нарушение сознания, вплоть до развития комы, артериальная гипотензия, тахикардия/брадикардия, гипергликемия, метаболический ацидоз, гипоксия, кардиогенный шок, сопровождающийся отеком легких.

Лечение. Наиболее важными терапевтическими мерами являются выведение препарата из организма и восстановление стабильности функционирования сердечно-сосудистой системы.

После перорального применения рекомендуют полностью опорожнить желудок, при необходимости — в комбинации с промыванием тонкой кишки. При интоксикации, вызванной препаратами с длительным высвобождением активного вещества, следует по возможности наиболее полно вывести препарат из организма, в том числе из тонкого кишечника, для предотвращения абсорбции действующего вещества.

При применении слабительных средств следует учитывать, что антагонисты кальция приводят к снижению тонуса мышц кишечника вплоть до атонии кишечника. Поскольку для нифедипина характерна высокая степень связывания с белками плазмы крови и относительно небольшой объем распределения, гемодиализ неэффективен, однако рекомендуют проведение плазмафереза.

Брадикардию можно купировать агонистами β -адренорецепторов. При угрожающей жизни брадикардии рекомендуют применение искусственного водителя ритма.

Артериальную гипотензию, возникшую вследствие кардиогенного шока и вазодилатации, можно купировать препаратами кальция (10–20 мл 10% р-ра кальция хлорида или кальция глюконата вводят в/в медленно, затем при необходимости повторяют). Вследствие этого сывороточные уровни кальция могут достигать верхней границы нормы или быть повышенными. Если введение кальция недостаточно эффективно, целесообразно применение допамина, добутамина, эпинефрина или норэпинефрина. Дозы этих препаратов определяют с учетом достигнутого терапевтического эффекта. К дополнительному введению жидкости следует подходить очень осторожно, поскольку при этом повышается опасность перегрузки сердца.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

в оригинальной упаковке для защиты от действия света при температуре не выше 30 °С.

КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ПЛИВА Хрватска д.о.о.

Инструкция препарата Коринфар представлена исключительно с ознакомительной целью. Квалифицированную помощь в назначении Коринфара с целью лечения, его дозировка, схему лечения, противопоказания и совместимость с другими медикаментами, может предоставить только ваш лечащий врач. Помните, самолечение опасно для вашего здоровья!