

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

**Cordaflex® tablets 10 mg**  
Кордафлекс таблетки 10 mg

**Cordaflex® retard tablets 20 mg**  
Кордафлекс ретардни таблетки 20 mg

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕНА ЗАЩИТА	
Приложение към	11-7640 / 11-7671
разрешение за употреба №	22-06-030
638/22.07.03	<i>Менеджмент</i>

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Филмирани таблетки, съдържащи 10 mg nifedipine.  
Таблетки с удължено освобождаване (ретардни), филмирани, съдържащи 20 mg nifedipine.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

**Описание:** Cordaflex 10 mg филмирани таблетки са оцветени охра, кръгли, конвексни, матови или леко блестящи.  
Cordaflex 20 mg ретардни филмирани таблетки са бледоморави, кръгли, конвексни, матови или леко блестящи.

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични приложения

**Ишемична болест на сърцето:**

#### **I. Класическа вазоспастична стенокардия**

или ангиографски доказан спазъм на коронарните артерии. Cordaflex може да бъде прилаган и при наличие на клинични признаци на вазоспастичен компонент, дори без потвърждение (напр. в случай на нестабилна стенокардия с електрокардиографски доказателства за интермитиращ вазоспазъм, стенокардия, рефрактерна на лечение с нитрати и/или бета блокери).

#### **II. Стабилна стенокардия, известна още като**

**класическа стенокардия, свързана с физическо усилие:**

Пациенти, при които няма доказан вазоспазъм или такива, с непоносимост към нитрати / бета блокери, или пациенти, при които не се постига безсимптомно състояние след адекватно лечение с бета блокери / нитрати, могат да бъдат лекувани с Cordaflex. В случаите на неадекватен контрол при приложение само на бета блокери се препоръчва комбинация с бетаблокери.



### **Хипертония:**

Като монотерапия или в комбинация с други антихипертензивни лекарства, Cordaflex е показан за лечение на всички форми на хипертония: есенциална и симптоматична.

## **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Таблетки за перорално приложение.

Дозировката е индивидуална и зависи от състоянието на всеки отделен пациент.

### **Cordaflex 10 mg филмирани таблетки**

Обичайна дозировка за възрастни:

- ИБС: 3 пъти по 1 таблетка (3 x 10 mg nifedipine) дневно.

Дневната доза може постепенно да бъде увеличена до 3 пъти по 2 таблетки (3 x 20 mg nifedipine) дневно, а в някои случаи може да е необходима доза от 4-6 пъти по 2 таблетки (4-6 x 20 mg nifedipine) дневно за постигане на добри резултати.

- Хипертония: дневната доза е 3 пъти по 1 таблетка (3 x 10 mg nifedipine), която може постепенно да бъде увеличена до 3 пъти по 2 таблетки (3 x 20 mg nifedipine) дневно.

Интервалът между отделните приеми трябва да бъде не по-малък от 2 часа. В случаите на заплашващ стенокарден пристъп, а също и при хипертонична криза за постигане на по-бърз ефект таблетките трябва да се сдъвчат, да се подържат в устата известно време, а после да се преглътнат с малко течност.

### **Cordaflex 20 mg филмирани таблетки с удължено освобождаване**

Обичайна дозировка за възрастни:

- ИБС: 2 пъти по 1 ретардна таблетка (2 x 20 mg nifedipine) дневно.

Дневната доза може постепенно да бъде увеличена до 2 пъти по 2 ретардни таблетки.

- Хипертония: дневната доза е 2 пъти по 1 ретардна таблетка (2 x 20 mg nifedipine), която може постепенно да бъде увеличена до 2 пъти по 2 таблетки дневно. Препоръчваният интервал между отделните приеми е 12 часа, а минималният интервал – 4 часа..

И двете форми Cordaflex трябва да се приемат без да се дъвчат (с изключение на посочените по-горе спешни състояния, когато таблетката от 10 mg може да бъде сдъвкана с оглед по-бърз ефект), с малко течност преди хранене.

Спирането на лекарствения продукт трябва да става постепенно, особено ако са били давани високи дози.

Максималната дневна доза nifedipine е 120 mg.



### 4.3 Противопоказания

- известна свръхчувствителност към nifedipine
- кардиогенен шок
- нестабилно циркулаторно състояние (напр. хиповолемия)
- високостепенна аортна стеноза
- първите 8 дни след инфаркт на миокарда
- бременност и кърмене

### 4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба

Лекарственият продукт се прилага с изключително внимание ако систоличното налягане е под 90 mm Hg. При хиповолемични състояния антихипертензивният му ефект се увеличава.

При бъбречни заболявания не се налага намаляване на дозата. Намаленото пулмонарно артериално налягане, а също и хиповолемията могат да доведат до усилване на ефекта на лекарството след диализа, следователно дозата трябва да бъде съответно намалена.

При чернодробни заболявания се изисква повишено внимание, като дозата трябва да бъде намалена при портална хипертензия и цироза.

Рядко може да се появи гръдна болка – стенокардия, дължаща се на пароксизмална исхемия, след приемането на лекарствения продукт или след повишаване на дозата. Ако се установи зависимост между приема на лекарството и появата на стенокардна болка, лечението с него трябва да се спре.

Рядко може да се наблюдава повишение на нивата на някои ензими – алкална фосфатаза, креатинин фосфокиназа, LDH, SGOT и SGPT, което обикновено е преходно, но понякога значително. В повечето случаи не е сигурно дали това е лекарствено-свързана реакция, а в някои случаи – това е възможно. Тези лабораторни находки са рядко свързани с клинична симптоматика, но е наблюдавана холестаза, със или без жълтеница.

Наблюдавани са и редки случаи на алергичен хепатит.

Възможно е да се наблюдава позитивиране на теста на Coombs, с или без хемолитична анемия, но не може да се докаже причинно-следствена връзка между приложението на nifedipine и позитивирането на теста, а също включително и настъпването на хемолиза.

### 4.5 Взаимодействие с други лекарства и други видове взаимодействия

- Трябва да се има предвид адитивния хипотензивен ефект ако лекарството се комбинира с други антихипертензивни лекарства (АКЕ инхибитори, диуретици), а също и нитрати, психотропни лекарства и магнезий съдържащи лекарства.
- Адитивните хипотензивни и антистенокардни ефекти от едновременното приложение с бета блокери обикновено са предимство, но такава комбинация изисква повишено внимание защото може да предизвика хипотония и/или развитие на сърдечна недостатъчност.
- Комбинацията с riazozine може да доведе до изразена ортостатична хипотония



- При лечение с дигоксин, плазменото ниво на дигоксина може да се увеличи
- При комбиниране с quinidine се налага повишено внимание, защото нивото на последния в плазмата може да се понижи, а впоследствие да се покачи при спиране на лечението с nifedipine. При едновременното приложение на двете лекарства може да получи злокачествена камерна аритмия с удължен QT интервал на ЕКГ.
- Приложението на diltiazem намалява клирънса на nifedipine и така се увеличава плазменото ниво на nifedipine. Следователно едновременното приложение на тези две лекарства изисква внимание и евентуално намаление на дозата на nifedipine.
- При комбиниране с cimetidine нивото на nifedipine в плазмата се увеличава и съответно ефектът му. Няма обаче значително увеличение на плазменото ниво на nifedipine при комбинация с ranitidine.
- Nifedipine не трябва да се прилага едновременно с rifampicin тъй като може да не се постигнат ефективни плазмени концентрации на nifedipine, поради ензимната индукция.
- Антикоагулантната активност на кумариновите производни може да се увеличи в комбинация с nifedipine.
- Cyclosporin намалява метаболизма на nifedipine и следователно увеличава ефекта му.

#### 4.6 Бременност и лактация

В експерименти с животни с далеч по-високи дози от тези, използвани при хора, nifedipine е показал тератогенен, а също и ембриотоксичен и фетотоксичен ефект. Затова приложението му е противопоказан по време на бременността.

Силни болки могат да се повлияят от високи дози nifedipine, а също той може да се приложи за да предизвика релаксация на маточната мускулатура при заплашващо преждевременно раждане.

Nifedipine се екскретира с майчиното мляко, затова не трябва да се предписва на кърмачки, а ако лечението е абсолютно необходимо кърменето трябва да се спре.

#### 4.7 Шофиране и работа с машини по време на лечение с Cordaflex

В началото на лечението, за период от време, който се определя индивидуално, шофирането и извършването на дейности с повишен риск от инциденти са забранени.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Повечето нежелани реакции са резултат от вазодилаторния ефект на nifedipine и обикновено отзвучават след спиране на лечението. Във всички клинични проучвания (nifedipine, n = 3223) са наблюдавани следните нежелани реакции, с честота повече от 1% до 10%: главоболие и вазодилатация се появяват най-често в началото на лечението.



гадене, замаяност, периферни отоци, които не са свързани със сърдечна недостатъчност или надаване на тегло.

Освен тях са наблюдавани и следните редки нежелани ефекти:

С честота 0.1 – 1%:

От страна на цялостния организъм: коремни болки, летаргия, гърдна болка, оток, неразположение.

Сърдечно-съдова система: хипотония, сърцебиене, постурална хипотония, тахикардия.

Храносмилателна система: запек, диария, сухота в устата, диспепсия, нарушения в храносмилането.

Нервна система: ажитация, нервност, нарушения в съня, тремор, световъртеж.

Дихателна система: диспно

Кожа: сърбеж, обрив, изпотяване

Сетивни органи: нарушено зрение

Както и при приложението на други кратко действащи дихидропиридинови производни при пациенти с ИБС, в началото на лечението с pifedipine може да се обостри стенокардията. Наблюдавани са и случаи на настъпване на инфаркт на миокарда, но не е известно дали това е лекарствено-свързан феномен или е просто естественият ход на ИБС.

С честота 0.01 – 0.1%:

От страна на цялостния организъм: подуване на корема, алергични реакции, болки, жълтеница, в резултат на хиперсензитивитет.

Сърдечно-съдова система: синкоп

Храносмилателна система: анорексия, метеоризъм, повръщане

Метаболизъм: хипергликемия

Мускуло-скелетна система: миалгия

Нервна система: хиперестезии, безсъние, промени в настроението, парестезии, сомнолентност.

Кожа: кожни промени

Уро-генитална система: полиурия, импотентност.

Спонтанно докладвани нежелани реакции, с много ниска честота (<0=01%), от целия свят:

хипотония, която може да доведе до удължаване на QT интервала и до камерно мъждене, патологични резултати от тестовете на чернодробната функция, агранулоцитоза, пурпура, хипергликемия, ексфолиативен дерматит, фотодерматит и уртикария. Наблюдавана е също гингивална хиперплазия, а при възрастни мъже на продължително лечение – гинекомастия. Последните обаче отзвучават при прекратяване на лечението.

#### 4.9 Предозиране

Освен нежеланите реакции, в зависимост от тежестта на интоксикацията, може да се развият: тежка хипотония, тахикардия, гърдна болка (стенокардна), колапс, безсъзнателно състояние, нодален или вентрикуларен ритъм поради потискане на функцията на синоатриалния възел и намаляване в AV проводимостта – брадикардия или синкоп, потискане на инсулиновата секреция.



Тъй като не е известен специфичен антидот за nifedipine, спешното лечение на предозирането трябва да е насочено към облекчаване и контрол на симптоматиката.

Стомашна промивка с активен въглен се препоръчва като първа мярка при ранно откриване на интоксикацията.

Според досегашния опит, симптомите се повлияват бързо при прилагане на 10% разтвор на калциев хлорид или калциев глюконат (прилага се първо i.v., а после – като инфузия).

В случаите с циркулаторна недостатъчност трябва да се търси повишение на съдовия тонус, плазмения обем и сърдечната честота. Трябва да се следи също и нивото на кръвната захар и електролитите (калций и калий).

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамика

АТС: С 08 СА 05

Лекарственото вещество nifedipine е калциев антагонист, който принадлежи към групата на дихидропиридините и поради вазодилаторния си ефект упражнява антистенокарден и антихипертензивен ефект. Той предотвратява калциевия инфлукс в гладко-мускулните клетки на артериите и миокарда и намалява вътреклетъчната калциева концентрация. В терапевтични дози има незначителен ефект върху клетките на миокарда.

Периферното съдово съпротивление се намалява при вазодилатация, следователно следнатоварването на сърцето, работата на миокарда и кислородната потребност са намалени. Коронарната вазодилатация води до подобряването на снабдяването на миокарда с кислород.

### 5.2 Фармакокинетика

Стомашно чревната **резорбция** на nifedipine е почти пълна, като абсолютната бионаличност е 40 – 70 %.

Максимална плазмена концентрация се постига 30 – 60 минути след приемане на филмирана таблетка от 10 mg, като времето на **полуелиминиране** е 2 – 4 часа. Приемането на една филмирана таблетка от 20 mg води до ефективно терапевтично плазмено ниво 1 час след администрацията, като постоянното максимално плазмено ниво се поддържа между 1.5 и 6-ия час след приема. Плазменото ниво намалява впоследствие постепенно в продължение на следващите 30 – 36 часа.

Свързването с плазмените протеини (албумини) е 94 – 97%.

Nifedipine се екскретира с майчиното мляко и преминава през плацентата. В по-малко от 5 % от приетата доза преминава през кръвно-мозъчната бариера.

”First pass” метаболизмът е висок – 40 – 60 %.

Метаболизирането на лекарственото вещество води до образуване на 3 фармакологично неактивни метаболита, като 60 – 80% от дадената доза се екскретира именно под формата на тези 3 метаболита чрез урината. Останалата част се елиминира чрез жлъчката и изпражненията.



### 5.3 Предклинични данни за безопасност

#### ОСТРА ТОКСИЧНОСТ

Проучвания върху токсичността на единични дози са били провеждани при мишки, плъхове, кучета и котки с перорално и интравенозно въвеждане. Беше намерена средна перорална летална доза ( $LD_{50}$ ) от 494 mg/kg при мишки, 1022 mg/kg при плъхове, 250-500 mg/kg при кучета, и около 100 mg/kg при котки. Интравенозната  $LD_{50}$  доза беше 4.2 mg/kg при мишки, 15.5 mg/kg при плъхове, 2-3 mg/kg при кучета, и между 0.5 и 8 mg/kg при котки. Клиничните признаци, свързани с третирането бяха същите както при проучванията за остра токсичност, такива като намалена двигателна активност, увеличена дихателна честота, цианоза, клонус и диспнея, преди да настъпи смъртта.

#### ПОДОСТРА ТОКСИЧНОСТ

Едно 12-седмично проучване беше проведено при плъхове с дози от 3.2, 16, 80, 400 и 2000 mg/kg. Смъртност се наблюдаваше само в групата, третирана с 2000 mg/kg и при двата пола. Ливидно опцветяване в областта на носа с хеморагии, наежване на козината, хипотермия и намалена активност бяха основните токсични симптоми, наблюдавани и при двата пола животни, третирани с 400 mg/kg и 2000 mg/kg отначало. Впоследствие, се развиха дехидратация, подуване на корема, а при 2000 mg/kg дозите понякога и диария. Дозозависимо забавяне на растежа беше наблюдавано в началото на периода, което корелираше с намаляване приема на храна и вода. Бяха намерени малки промени в броя на червените кръвни клетки, Hb, и PCV при животните, третирани с повече от 16 mg/kg. Бяха наблюдавани увеличение на общия белтък в плазмата в групата на третираните с 400 mg/kg, дозозависимо увеличение на холестерола (при женските животни) и фосфолипидите, и дозозависимо увеличение на триглицеридите, GOT, GPT и промени в ALP. При плъховете, починали по време на проучването бяха намерени конгестия и хеморагии в различни органи и тъкани. В края на периода на проучването беше установена дозозависима хиперплазия на миокарда на опитните животни. Дозозависима чернодробна хиперплазия и промени в чернодробните липидни нива бяха показани в черния дроб. Тези промени бяха леки и функционални, с изключение на откритата при аутопсията клетъчна некроза при плъховете от двата пола, третирани с 2000 mg/kg.

#### РЕПРОДУКТИВНА ТОКСИЧНОСТ:

Nifedipine причини малформации чрез индуциране на хипоксия на плода, резултираща в нарушаване на целостта на съдовете и некроза на зачатъците на крайниците.



## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Помощни вещества

Освен лекарственото вещество, nifedipine Ph.Eur., Cordaflex 10 mg филмирани таблетки съдържат: Magnesium stearate Ph.Eur., Polyvinylbutyrate Egis spec., Talc Ph.Eur., Hydroxypropylcellulose Oh.Eur., Crosscarmellose sodium Ph.Eur., Lactose monohydrate Ph.Eur., Cellulose microcrystalline Ph.Eur.

Филмиращата обвивка съдържа: Hypromellose Ph.Eur., Titanium dioxide C.I. 77891 E.E.C. 171 Ph.Eur., Iron oxide yellow C.I. 77492 E.E.C. 172 Egis spec., Magnesium stearate Ph.Eur.

Освен лекарственото вещество, nifedipine Ph.Eur., Cordaflex 20 mg ретардни филмирани таблетки съдържат: Magnesium stearate Ph.Eur., Talc Ph.Eur., Polyvinylbutyrate Egis spec., Hydroxypropylcellulose Ph.Eur., Crosscarmellose sodium Ph.Eur., Lactose monohydrate Ph.Eur., Cellulose microcrystalline Ph.Eur.

Филмиращата обвивка съдържа: Hypromellose Ph.Eur., Titanium dioxide C.I. 77891 E.E.C. 171 Ph.Eur., Iron oxide red C.I. 77491 E.E.C. 172 Egis spec., Magnesium stearate Ph.Eur.

### 6.2 Несъвместимости

Не са известни.

### 6.3 Срок на годност

Cordaflex 10 mg филмирани таблетки: 4 години

Cordaflex 20 mg ретардни филмирани таблетки: 4 години

### 6.4 Препоръки за съхранение

Да се съхранява под 30<sup>0</sup>C и да се пази от светлина.

### 6.5 Вид и състав на опаковката

Таблетките за перорална употреба са поставени в шишенце от кафяво стъкло:

Cordaflex 10 mg филмирани таблетки: по 100 таблетки

Cordaflex 20 mg ретардни филмирани таблетки: по 60 таблетки

Шишенцето е поставено в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

### 6.6 Инструкции за употреба/съхранение

Съгласно точка 4.2.





**7. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.  
HUNGARY  
Phone: (36-1) 265 5555  
Fax: (36-1)265 5529

**8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РЕГИСТРАЦИЯТА**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
1106 BUDAPEST, Kereszturi ut 30-38.  
HUNGARY  
Phone: (36-1) 265 5555  
Fax: (36-1)265 5529

**9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

Cordaflex 10 mg x 100:	970 0551/31.10.1997	II-860/30.10.1997
Cordaflex retard 20 mg x 60:	970 0552/31.10.1997	II-861/30.10.1997

**10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

30.10.1997 г

**11. ДАТА НА /ЧАСТИЧНА/ ПРОВЕРКА НА ТЕКСТА**

Май 2003.

