

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

CORDIPIN® XL modified-release tablets 40 mg

КОРДИПИН XL таблетки с изменено освобождаване 40 мг

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка с изменено освобождаване съдържа 40 mg nifedipine.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с изменено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

Артериална хипертония.

Стенокардия, особено вазоспастична и стабилна стенокардия като втори случай е удачно комбинирането с бета блокери поради рефлексната тахикардия.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Дозировката винаги се адаптира според състоянието и нуждите на пациента. Ефективността от лечението трябва да се проследява и дозите да се коригират според артериалното налягане и/или честотата и тежестта на стенокардните пристъпи.

Обичайната начална и поддържаща доза на Cordipin XL за всички показания е 1 таблетка дневно, максималната препоръчвана доза е две таблетки дневно в еднократен прием. Дозите обикновено се коригират постепенно, през интервали от 7 до 14 дни.

Пациентите трябва да приемат таблетките с чаша вода. Те не трябва да се разделят, смачкват или да се дъвчат. Те може да се вземат преди, по време или след закуска. Пациентите трябва да се инструктират да вземат лекарството си редовно и по едно и също време на деня и да не вземат по-големи дози от предписаните. Ако са забравили да вземат някоя доза, те трябва да я вземат колкото е възможно по-скоро, но не и ако са останали само няколко часа до следващата планирана доза. В такъв случай те трябва да вземат само следващата доза, без да я удвояват.

4.3. Противопоказания

Свръхчувствителност към нифедипин или някоя от другите съставки на лекарството, свръхчувствителност към други дихидропиридины, кардиогенен шок, тежка аортна стеноза, порфирия, кърмене.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

В началото на лечението с нифедипин и при повишаване на дозите, особено ако нифедипин се комбинира с бета-блокери, може да възникне хипотония. Едновременното приложение на нифедипин и бета-блокери може понякога да доведе до сърдечна недостатъчност, особено в началото на лечението с нифедипин. Поради това пациентите трябва стриктно и често да се мониторират.

В началото на лечението с нифедипин или при увеличаване на дозата може да се появи обостряне на исхемията (по-чести стенокардни пристъпи) при пациенти с тежка исхемична болест, дължащо се на рефлексна тахикардия.

На пациенти с нестабилна стенокардия, остър невазоспастичен стенокарден пристъп и болни, възстановили се след миокарден инфаркт (по-малко от 30 дни след инфаркта) не трябва да се дава нифедипин с краткотрайно действие.

Пациенти с хипертрофна кардиомиопатия, тежка сърдечна недостатъчност, напреднало мозъчно-съдово заболяване, тежка хипертония или хипотония, диабет, тежко чернодробно увреждане, тежка белодробна хипертония, както и болни в напреднала възраст трябва да се проследяват внимателно по време на започване на лечението с нифедипин.

По време на операция с приложение на анестезия с фентанил може да възникне тежка хипотония. Ако се планира операция, препоръчва се, по възможност, лечението с нифедипин да се преустанови 36 часа преди операцията.

По време на лечение с нифедипин може да се появи оток на долните крайници (стъпалата, глезените, подбедриците), той отговаря на лечение с диуретици. Ако оток се появи при пациенти със стенокардия и сърдечна недостатъчност, първо трябва да се провери дали той не се дължи на влошаване на сърдечната недостатъчност.

При пациенти с нарушена бъбречна функция обикновено не се налага коригиране на дозата.

Нифедипин може да промени стойностите на някои лабораторни показатели (повишена активност на алкалната фосфатаза, ALT, AST, LDH, повишени концентрации на урея и креатинин в серума, положителен тест на Coombs). Тези промени не са свързани непременно с клинични симптоми (въпреки че има съобщения за холестаза и жълтеница). При някои пациенти може да се наблюдава намаление на броя на тромбоцитите и удължаване на времето на кървене без клинично значение.

Ефективността и безопасността на нифедипин при деца не са установени и поради това той не трябва да се използва при деца.

Този лекарствен продукт съдържа 6 g лактоза. Когато се приема съгласно препоръките за дозиране, всяка доза набавя до 30 mg лактоза.

Неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция

4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Когато се прилага едновременно с други антихипертензивни средства, бета блокери, диуретици, нитроглицерин и изосорбид с удължено действие, трябва да се има предвид синергичният ефект на нифедипин.

Нифедипин може да увеличи серумните концентрации на дигоксин. Поради това серумните концентрации на дигоксина трябва да се проследяват и при започване или преустановяване на лечението или при увеличаване на дозата на нифедипин дозировката да се коригира адекватно.

Нифедипин може да потенцира токсичните ефекти на магнезиев сулфат, което предизвиква нервно-мускулна блокада. Едновременното приложение на нифедипин и магнезиев сулфат е опасно и животозастрашаващо и трябва да се избягва.

Едновременното приложение на нифедипин и циметидин може да увеличи серумните концентрации на нифедипин и да потенцира антихипертензивната активност на нифедипин. Циметидин инхибира дейността на цитохром изoenзим CYP2D6, поради което при пациентите, които вече получават циметидин, нифедипин трябва да се прилага предпазливо, като дозата се увеличава бавно.

Приложението на нифедипин може да увеличи серумните концентрации на



карбамазепин и фенитоин. Пациенти, които получават едновременно нифедипин и фенитоин или карбамазепин, трябва да се мониторира по-често. При поява на признаци на токсичност или повишаване на серумните концентрации на фенитоин или карбамазепин дозите на тези лекарства трябва да се коригират адекватно.

Нифедипин може да намали серумните концентрации на хинидин, а хинидин може да повиши чувствителността на пациентите към ефекта на нифедипин. Когато се започва лечение с нифедипин на пациент, лекуван с хинидин, трябва да се обръща внимание на нежеланите ефекти на нифедипина. Серумните нива на хинидина трябва да се проследяват по време на започване или преустановяване на лечение с нифедипин и дозата на хинидина да се коригира съответно.

По време на едновременно лечение с нифедипин и теофилин серумните концентрации на теофилина може да се увеличат, да се намалят или да останат непроменени. Поради това се препоръчва да се проследяват серумните концентрации на теофилин и, ако е необходимо, да се коригира дозировката.

Едновременното приложение на нифедипин и рифампицин може да доведе до намаление на серумните концентрации на нифедипин и в следствие да намаляване на терапевтичния му ефект. Ако по време на едновременно лечение с нифедипин и рифампицин се появят стенокардни пристъпи или се повиши артериалното налягане, дозата на нифедипин трябва да се увеличи.

Когато нифедипин се използва едновременно с итраконазол (и може би също и с други азолови антимикотици и еритромицин и кларитромицин, които инхибират действието на цитохром изоензим CYP3A4), серумните концентрации на нифедипин и неговият ефект, както и честотата на нежеланите ефекти, може също да се увеличат. Ако се появят нежелани лекарствени реакции на нифедипин, необходимо е (по възможност) да се намали дозата на нифедипин или да се преустанови лечението с антимикотика.

Серумните нива и ефектът на нифедипин може да се повишат също по време на едновременно приложение на нифедипин и циклоспорин, ритонавир и саквинавир (тези лекарства инхибират действието на цитохром изоензим CYP3A4). Ако се появят нежелани лекарствени реакции на нифедипин, дозата му трябва да се намали.

При пациенти с чернодробна трансплантация, които получават tacrolimus едновременно с нифедипин, са били наблюдавани повишени серумни концентрации на tacrolimus (tacrolimus се метаболизира чрез CYP3A4). Значението и клиничните последици на това взаимодействие не са изследвани.

Едновременното приложение на нифедипин и фентанил може да предизвика хипотония. Лечението с нифедипин трябва да се преустанови най-малко 36 часа преди планирана операция с използване на анестезия с фентанил.

При пациенти, лекувани с кумаринови антикоагуланти, е било установено удължаване на протромбиновото време след приложение на нифедипин. Значението на това взаимодействие не е било изследвано напълно.

Нифедипин може да промени отговора на бронхите към methacholine. По възможност лечението с нифедипин трябва да се преустанови преди провеждането на неспецифичен бронхопровокационен тест с methacholine.

Сокът от грейпфрут може да увеличи серумните нива на нифедипин, хипотензивния му ефект и честотата на нежеланите вазодилатативни ефекти.

4.6. Бременност и кърмене

Нифедипин е бил тератогенен за плъхове и зайци. При плъхове, мишки и маймуни е било наблюдавано ембриотоксично, плацентотоксично и фетотоксично действие на нифедипин. Тези ефекти са възниквали при дози 3.5 до 4



максималната препоръчителна доза за човека (120 mg дневно).

Тъй като няма данни за ефективността и безопасността на нифедипин при човешка бременност, той може да се използва по време на бременност само ако лекарят прецени, че потенциалната полза оправдава потенциалния риск за плода.

Нифедипин се екскретира в кърмата и поради това се препоръчва кърмачките да не кърмят, ако вземат това лекарство.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Особено в началото на лечението, нифедипин може да предизвика главоболие, замаяване, гадене и умора в отделни пациенти и по този начин непряко да повлияе на времето за реагиране. Тези ефекти може да се влошат при едновременно консумиране на алкохол. Пациентите трябва да се съветват да не шофират моторни превозни средства или да не работят с машини, докато не разберат как отговарят на лечението.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите ефекти са най-често леки и преходни и обикновено не изискват преустановяване на лечението. Те се появяват по-често в началото на лечението.

Обичайните нежелани реакции към нифедипин включват: замаяване, главоболие, умора, слабост, зачервяване на лицето, ортостатична хипотония, периферен оток, стомашно-чревни нарушения (гадене, киселини, запек, диария), учестена или нередовна сърдечна дейност и болка в гръдния кош. По-редките нежелани лекарствени реакции включват обрив, уртикария, сърбеж, мускулни крампи и хипертрофия на венците. В редки случаи е наблюдавано преходно увеличение на серумните нива на глюкозата.

Списък на нежеланите ефекти според телесната система:

Сърдечно-съдови: тахикардия, хипотензия, симптоматична хипотензия, ортостатична хипотензия, синкоп, сърцебиене, епизоди на безмълвна миокардна исхемия, обостряне на съществуваща миокардна исхемия, проводни нарушения.

Централна нервна система: замаяване, главоболие, умора, парестезии, тремор, депресия, параноиден синдром, несигурност, нервност, нарушения на съня (безсъние, сънливост, кошмари), размазано зрение, нарушение на равновесието, тревожност, атаксия, намалено либидо.

Стомашно-чревни: сухота в устата, хипертрофия на венците, гадене, киселини, оригване, повръщане, коремни спазми, метеоризъм, диария, запек, почерняване на фекалиите, алергичен хепатит, холестаза, жълтеница.

Дихателни: ангиоедем, назална конгестия, диспнея, кашлица, епистаксис, инфекции на горните дихателни пътища.

Дерматологични: зачервяване, зачервяване на лицето, сърбеж, уртикария, обрив, ексфолиативен дерматит, erythema multiforme, синдром на Stevens-Johnson, токсична епидермолиза, реакции на фоточувствителност, алопеция, изпотяване.

Пикочо-полови: никтурия, полиурия, дизурия, хематурия, импотентност.

Сензорни: шум в ушите, временна слепота при максимални серумни нива на нифедипин, преходна исхемия на ретината, засилено слзоотделяне, нарушения на вкуса.

Мускулно-скелетни: оток на стъпалата, глезените или подбедриците, миалгия, артралгия, мускулни крампи, артрит с позитивни ANA, болка в гърба, податливост на фрактури.

Хематологични: тромбоцитопения, анемия, левкопения, пурпура, апластична анемия.

Други: наддаване на тегло, гинекомастия, фебрилитет, студени тръпки, повишаване на серумните концентрации на глюкозата (особено при пациенти с диабет).



4.9. Предозиране

Първият признак на предозиране обикновено е хипотензията. Ако се погълнат голям брой таблетки, може да възникнат също и следните симптоми: шок, брадикардия или тахикардия, сърдечна недостатъчност, гадене, повръщане, сънливост, замайване, объркване, летаргия, метаболитна ацидоза и евентуално кома и гърчове. Симптомите обикновено се появяват едва след няколко часа.

Ако са погълнати голям брой таблетки, трябва да се вземат мерки за отстраняване на лекарството от стомашно-чревния тракт (стомашна промивка, активиран въглен и лаксатив).

В случай на хипотензия пациентът трябва да се сложи в легнало положение с повдигнати крака и да му се направи инфузия на течности и плазмени заместители. Ако това не е ефективно, трябва да се използват симпатикомиметици (dopamine, dobutamine или noradrenaline) с оглед на повишаване на пониженото артериално налягане. По време на лечението трябва да се мониторира сърдечната функция, дишането, обема на циркулиращата течност и отделянето на урина.

Калций под формата на 10% калциев глюконат или хидрохлорид (хидрохлорид не трябва да се прилага при пациенти с ацидоза) инхибира кардиодепресивния ефект на нифедипин. Ако това не е ефективно, трябва да се даде също и глюкагон.

В случай на брадикардия или проводни нарушения трябва да се приложи атропин и ocrirrenaline; при по-тежки случаи се налага също и временно включване на кардиостимулатор.

Хемодиализата, хемоперфузията и плазмаферезата не са ефективни за отстраняване на нифедипин от организма.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Нифедипин е калциев антагонист, който инхибира навлизането на калций в миокардните клетки, гладкомускулните клетки на коронарните артерии и периферните капиляри. Нифедипин дилатира и намалява мускулния тонус на коронарните артерии, като по този начин увеличава снабдяването с кислород. Едновременно с това той намалява периферната резистентност (следнатоварването) и по този начин отбременява сърцето. Поради намалената работа на сърцето нуждите от кислород също намаляват. Повишеното артериално налягане се нормализира в резултат от разширението на системните артерии и артериоли и намалението на периферната резистентност.

Особено в началото на лечението, пулсът и ударният обем може да се увеличат поради активиране на барорецепторния рефлекс. След продължителна терапия с нифедипин пулсът и ударният обем може да се върнат към стойностите от преди лечението.

Според Анатомо-терапевтичната класификация – АТС, нифедипин се класифицира в групата на калциевите антагонисти (C08CA05).

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция: Нифедипин се резорбира почти напълно за 5 до 10 минути. Той достига максимални серумни концентрации след многократно приложение за 5.0 (± 2.7) часа. Бионаличността му е до 91%. Едновременното приемане на храна води до по-ранно достигане на максималните серумни концентрации. Серумните концентрации са по-високи в сравнение с приложението на гладно, но бионаличността остава

непроменена. Равновесни концентрации в края на интервала на дозиране (минимални нива) се достигат още след първата доза.

Разпределение: Нифедипин се свързва с плазмените протеини, предимно с албумина, в 94 - 99%. Свързването с протеините намалява при пациенти с бъбречна недостатъчност, болни на хемодиализа, пациенти с чернодробна цироза или исхемична болест на сърцето. Нито нифедипин, нито неговите метаболити кумулират в тъканите.

Метаболизъм: Нифедипин се метаболизира почти напълно в черния дроб чрез цитохром P450, изоензим CYP3A4. Метаболитите са фармакологично неактивни. Метаболизмът при пациенти с чернодробно увреждане е в известна степен по-бавен.

Елиминирание: 80% от метаболитите се екскретират в урината, останалата част – във фекалиите. Само малка част непроменен нифедипин се екскретира в урината. Времето на полуелиминирание е 14.9 ($\pm$ 6.0) часа; то може да бъде леко удължено при пациенти с бъбречна недостатъчност.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Изследвани са различни животни. Изследвания върху мишки, плъхове и зайци са показали ниска интраперитонеална, подкожна или перорална токсичност. Не е установена значителна чувствителност: пероралната LD₅₀ е била от 421 - 572 mg/kg при мишки, от 950 - 1078 mg/kg при плъхове, от 250 - 500 mg/kg при зайци и 100 mg/kg при котки. Токсичните симптоми при преживелите животни са били бързо и напълно обратими. Не са наблюдавани големи разлики между мъжките и женските животни.

Подостра, субхронична и хронична перорална токсичност: изследванията при плъхове са показали ниска токсичност при високи дози нифедипин. С изключение на дозо-зависимото повишение на фосфолипидите в сърцето и черния дроб при субхронично изследване, дозата без ефект се изчислява на 75 пъти човешката терапевтична доза. Само при дози от 800 mg/kg дневно (1200 НТД) и до известна степен 400 mg/kg дневно е намерена ясно изразена токсичност.

Проучвания за тератогенност на нифедипин при плъхове и зайци са показали тератогенен потенциал.

Екстензивни изследвания за мутагенност (тест на Ames) са били отрицателни.

Не е наблюдаван канцерогенен потенциал по време на продължителния клиничен опит с нифедипин (също така и отрицателния тест на Ames).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества:

Microcrystalline cellulose, cellulose, lactose, hydroxypropyl methylcellulose, magnesium stearate, colloidal anhydrous silica, macrogol, iron oxide (E172), titanium dioxide (E171), talc.

6.2. Несъвместимости

6.3. Срок на годност

4 години.

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура под 25°C.



Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

6.5. Естество и съдържание на опаковката

Блистерна опаковка (алуминиево фолио, червено PVC/PVDC фолио): 20 таблетки с изменено освобождаване от 40 mg.

6.6. Указания за употреба/работа с продукта

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРОИЗВОДИТЕЛЯ И ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Krka, d.d., Novo mesto, Slovenia.

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР

9900189/7.7.1999

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА / ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА КХП

20 ноември, 2000 г.