

R

CC DS475

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADALAT® OROS 30

АДАЛАТ® ОРОС 30

ADALAT® OROS 60

АДАЛАТ® ОРОС 60

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	1305, 20.12.07.
Одобрено:	N=8/20-11-2007.

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

ADALAT® OROS 30

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 30 mg нифедипин

ADALAT® OROS 60

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 60 mg нифедипин

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

ADALAT® OROS 30 таблетки с удължено освобождаване

ADALAT® OROS 60 таблетки с удължено освобождаване

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Показания

1. Лечение на коронарно сърдечно заболяване

Хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при усилие)

2. Лечение на хипертония

Лечението на 6321 хипертоници с поне един допълнителен рисков фактор, проследени от 3 до 4,8 години в многонационално, рандомизирано, двойно сляпо, проспективно проучване. Доказано е, че ADALAT (Нифедипин GITS) намалява сърдечно-съдовите и цереброваскуларните инциденти в сравнима степен като стандартната диуретична комбинация

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка (доза и интервал).



Доколкото е възможно, лечението трябва да бъде съобразено с нуждите на пациента.

В зависимост от клиничното състояние при всеки отделен случай, основната доза трябва да бъде въведена постепенно. При пациенти с увредена чернодробна функция е необходимо внимателно мониториране и в тежки случаи може да е необходимо намаляване на дозата.

Ако не е предписано по друг начин, се спазват следните препоръки за определяне на дозата за възрастни:

4.2.1. Коронарно сърдечно заболяване:

хронична стабилна ангина пекторис
(стенокардия при усилие)

Adalat OROS 30 една таблетка един път дневно (1 x 30 mg/дневно)

Adalat OROS 60 една таблетка един път (1 x 60 mg/дневно)

4.2.2 За лечение на артериална хипертония:

Adalat OROS 30 една таблетка един път дневно (1 x 30 mg/дневно)

Adalat Oros 60 една таблетка един път дневно (1 x 60 mg/дневно)

Лечението трябва да започне с 30 mg един път дневно.

Където е регистрирана, по лекарско предписание може да се използва начална доза от 20 mg дневно. Междинни дози от 40 mg, 50 mg могат да се прилагат чрез комбиниране на таблетки, например 20 mg + 20 mg или 20 mg + 30 mg.

В зависимост от тежестта на заболяването и отговорът на пациента дозата може да бъде повишена постепенно до 120 mg един път дневно.

Едновременно приложение с СYP 3A4 инхибитори или СYP 3A4 индуктори могат да доведат до препоръки да се коригира дозата или да не се използва изобщо нифедипин (вж. *“Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия”*).

Продължителност на лечението

Лекуващият лекар ще определи продължителността на лечението.

Начин на приложение

По правило таблетките се поглъщат цели с малко течност, независимо от храната. Трябва да се избягва сок от грейпфрут (вж. *“Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия”*).

Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят!

4.3 Противопоказания



Adalat OROS не трябва да се използва при пациенти с известна сърхчувствителност към нифедипин или някое от помощните вещества.

Нифедипин е противопоказан по време на бременност преди 20 гестационна седмица и по време на кърмене.

Нифедипин не трябва да се използва в случаи на сърдечносъдов шок.

Нифедипин не трябва да се използва в комбинация с рифампицин, защото се получават неефективни плазмени нива на нифедипин, поради ензимна индукция (вж. *“Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия”*).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Внимателно да се прилага при пациенти с много ниско кръвно налягане (тежка хипотония със систолично налягане по-ниско от 90 mm Hg), в случаи на изявена сърдечна недостатъчност и в случаи на тежка аортна стеноза.

Няма данни за безопасността и ефикасността от добре контролирани проучвания при бременни жени.

Проучванията при животни доказват различни ембриотоксични, плацентотоксични и фетотоксични ефекти (вижте *“Преклинични данни за безопасност”*), когато се прилага по време и след пероид на органогенеза.

От наличните клинични данни не е идентифициран специфичен пренатален риск. Въпреки това са докладвани повишаване на перинатална асфиксия, цезарово сечение, както недоносени и забавяне на интраутеринния растеж. Не е ясно дали тези съобщения се дължат на хипертонията, нейното лечение или специфичен лекарствен ефект.

Наличната информация не е достатъчна, за да се изключат нежеланите лекарствени реакции върху плода и новороденото. Следователно, използването по време на бременност след 20 седмица налага много внимателно оценяване на полза/риск и трябва да се прилага само, ако други терапевтични възможности не са показани или не са ефикасни.

Трябва да се извърши внимателно мониториране на кръвното налягане, когато се предписва нифедипин с магнезиев сулфат интравенозно, поради възможността от силно понижаване на кръвното налягане, което може да увреди и майката и плода.

Както и при другите неразграждащи се материали (вижте *“Указания за употреба”*), Adalat OROS трябва да се прилага внимателно при пациенти със съществуващи тежки гастроинтестинални стеснения, поради възможната поява на обструктивна симптоматика. В много редки случаи могат да се образуват камъни и да е необходима хирургична интервенция.

В единични случаи са описани симптоми на обструктивна симптоматика, анамнестични данни за стомашно-чревни нарушения:



Adalat OROS не трябва да се използва при пациенти с Kock pouch (илеостомия след проктоколектомия).

При контрастно рентгеново изследване с бариева каша, Adalat OROS може да причини фалшивоположителни ефекти (напр. дефекти в изпълването, интерпретирани като полип).

При пациенти с увредена функция на черния дроб е необходимо внимателно мониториране и в тежките случаи може да е необходимо намаляване на дозата.

Нифедипин се метаболизира чрез системата цитохром P450 3A4. Лекарствата, за които известно, че или инхибират или индуцират тази ензимна система, могат да увредят първото преминаване или клирънса на нифедипин (вж. *“Взаимодействие с други лекарства или други форми на взаимодействие”*).

Лекарства, които са слаби до умерени инхибитори на системата цитохром P450 3A4 и следователно могат да доведат до повишени плазмени концентрации на нифедипин, са:

- антибиотици макролиди (напр. еритромицин),
- анти-HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир),
- азолови антимикотици (напр. кетоконазол),
- антидепресанти нафазодон и флуоксетин,
- хинупристин/далфопристин,
- валпроева киселина,
- циметидин.

При едновременно приложение с тези лекарства, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо, трябва да се има предвид редукция на дозата.

Титриране на дозата до максимална дневна доза от 120 mg нифедипин ще доведе до прием 2 mmol натрий за ден. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на сол.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие

Лекарства, които влияят на нифедипин

Нифедипин се метаболизира чрез системата цитохром P450 3A4, разположена в чревната мукоза и в черния дроб. Лекарствата, за които е известно че инхибират или индуцират тази ензимна система могат да променят първото преминаване (след перорално приложение) или клирънса на нифедипин.

Степента, както и продължителността на взаимодействията трябва да се имат предвид, когато нифедипин се прилага заедно със следните лекарства:

Рифампицин

Рифампицинът силно индуцира системата цитохром P450 3A4. При едновременно приложение с рифампицин, бионаличността на нифедипин значително редуцирана и по този начин неговата ефикасност отслабва.



Следователно употребата на нифедипин в комбинация с рифампицин е противопоказана (вж. “Противопоказания”)

При едновременно приложение на слаби до умерени инхибитори на системата цитохром P450 3A4, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се има пред вид редуция на дозата нифедипин (вж. “Дозировка и начин на приложение”).

Макролидни антибиотици (напр. еритромицин)

Не са проведени проучвания върху взаимодействието на нифедипин и макролидни антибиотици. Известно е, че макролидните антибиотици инхибират цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на други лекарства. Следователно не може да се изключи потенциал за повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства (вж. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Азитромицинът, въпреки че структурно се отнася към класа на макролидните антибиотици не причиняват инхибиране на CYP3A4.

Анти-HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир)

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и определени протеазни инхибитори. Лекарствата от този клас е известно, че инхибират цитохром P450 3A4. Допълнително е известно, че лекарствата от този тип инхибират *in vitro* цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на нифедипин. Когато се прилагат заедно с нифедипин, не може да се изключи значително повишаване на плазмените концентрации на нифедипин, дължащо се на понижен метаболизъм на първо преминаване и намалено елиминиране (вж. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Азолови антимицотици (напр. кетоконазол)

Все още не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и азолови антимицотици. Известно е, че лекарствата от този клас инхибират системата цитохром P450 3A4. Когато се прилагат перорално заедно с нифедипин, не може да се изключи значително повишаване на системната бионаличност на нифедипин, дължащи се на понижен метаболизъм на първо преминаване (вж. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Флуоксетин

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и флуоксетин. Доказано е, че флуоксетин инхибира *in vitro* цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на нифедипин. Следователно не може да се изключи повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства. (вж. “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”).

Нефазодон

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и нефазодон. Известно е, че



нефазодон инхибира цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на други лекарства. Следователно не може да се изключи повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства. (вж. *“Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”*).

Хинупристин/Далфопристин

Едновременното приложение на хинупристин/далфопристин и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин (вж. *“Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”*).

Валпроева киселина

Не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и валпроева киселина. Доказано е, че валпроевата киселина повишава плазмените концентрации на калциевия антагонист нимодипин, чрез ензимна инхибиция, следователно не може да се изключи повишаване на плазмените концентрации на нифедипин и повишаване на ефикасността (вж. *“Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”*).

Циметидин

Поради инхибирането на системата цитохром P450 3A4, циметидинът повишава плазмените концентрации на нифедипин и може да потенцира антихипертензивния ефект (вж. *“Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”*).

Други проучвания

Цизаприд

Едновременното приложение на цизаприд и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин.

Антиепилептични лекарства, като фенитоин, карбамазепин и фенобарбитон, индуциращи системата цитохром P450 3A4

Фенитоин индуцира системата цитохром P450 3A4. При едновременно приложение с фенитоин, бионаличността на нифедипин се намалява и по този начин отслабва неговата ефикасност. Когато двете лекарства се прилагат едновременно, клиничният отговор към нифедипин трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се повиши дозата на нифедипин. Ако дозата на нифедипин е повишена по време на едновременното приложение на двете лекарства, дозата на нифедипин трябва да се намали, когато лечението с фенитоин се прекъсва.

Не са проведени официални клинични проучвания за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и карбамазепин или фенобарбитон. Доказано е, че двете лекарства намаляват плазмените концентрации на структурно наподобяващ, блокиращ калциевите канали нимодипин чрез ензимна индукция и не може да се изключи понижаване на плазмените концентрации и понижаване ефикасността на нифедипин.

Влияние на нифедипин върху другите лекарства:



Лекарства, понижаващи кръвното налягане

Нифедипин може да засили ефекта на лекарствата, които понижават кръвното налягане, когато се прилагат едновременно, като:

- диуретици,
- β -блокери,
- АСЕ-инхибитори,
- АТ-1 антагонисти,
- други калциеви антагонисти,
- α -адренергични блокери,
- PDE5 ихибитори,
- α -метилдопа.

Когато нифедипин се прилага едновременно с β -блокери, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран, тъй като е възможно влошаване на сърдечната недостатъчност, което е може да се получи в изолирани случаи.

Дигоксин

Едновременното приложение на нифедипин и дигоксин може да доведе до намаляване на дигоксиновия клирънс и от тук до повишаване на плазмените концентрации на дигоксина. Следователно като предпазна мярка пациентът трябва да се провери за белези на дигоксиново предозиране и ако е необходимо, дозата на глюкозида да бъде намалена, като се вземе пред вид плазмената му концентрация.

Хинидин

Когато нифедипин и хинидин се прилагат едновременно, концентрацията на хинидина се намалява или след прекъсване на нифедипин, в отделни случаи е наблюдавано значително повишаване на плазмената концентрация на хинидин. Поради тази причина, когато нифедипин се включва допълнително или се спира приложението му, се препоръчва мониториране на плазмената концентрация на хинидин, и ако е необходимо, се коригира дозата на хинидин. Някои автори съобщават за повишени плазмени концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства, докато други автори не установяват увреждане на фармакокинетиката на нифедипин.

Следователно кръвното налягане трябва внимателно да се мониторира, ако се добави хинидин към съществуващото лечение с нифедипин. Ако е необходимо, дозата на нифедипин трябва да се намали.

Такролимус

Доказано е, че такролимус се метаболизира чрез системата цитохром P450 3A4. Публикуваните съвременни данни показват, че дозата на такролимус, приложена едновременно с нифедипин може да се намали в отделни случаи. При едновременно приложение на двете лекарства, плазмените концентрации на такролимус трябва да се мониторират и ако е необходимо, дозата на такролимус се намаляват.

Взаимодействия лекарство-храна



Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира системата цитохром P450 3A4. Приложението на нифедипин заедно със сок от грейпфрут може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин и удължено време на действие, дължащи се на понижен метаболизъм на първото преминаване. В следствие ефектът на понижаване на кръвното налягане може да бъде засилен. След редовен прием на сок от грейпфрут този ефект може да продължи най-малко 3 дни след последния прием на сок от грейпфрут.

Следователно приемът на грейпфрут / сок от грейпфрут трябва да се избягва, докато се взема нифедипин (вж. "Дозировка и начин на приложение").

Взаимодействия, които не съществуват

Аймалин

Едновременното приложение на нифедипин и аймалин няма влияние върху метаболизма на аймалин.

Аспирин

Едновременното приложение на нифедипин и аспирин 100 mg няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин. Едновременното приложение на нифедипин не променя ефекта на аспирин 100 mg върху агрегацията на тромбоцитите и времето на кръвене.

Беназеприл

Едновременното приложение на нифедипин и беназеприл няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Кандесартан цилексетил

Едновременното приложение на нифедипин и кандесартан цилексетил няма влияние върху фармакокинетиката на лекарството.

Дебрисоквин

Едновременното приложение на нифедипин и дебрисоквин няма влияние върху метаболитното отношение на дебрисоквин.

Доксазосин

Едновременното приложение на нифедипин и доксазосин няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Ирбесартан

Едновременното приложение на нифедипин и ирбесартан няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Омепразол

Едновременното приложение на нифедипин и омепразол няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.



Орлистат

Едновременното приложение на нифедипин и омепразол няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Пантопразол

Едновременното приложение на нифедипин и пантопразол няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Ранитидин

Едновременното приложение на нифедипин и ранитидин няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Росиглитазон

Едновременното приложение на нифедипин и росиглитазон няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Талинолол

Едновременното приложение на нифедипин и талинолол няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Триамтерен хидрохлоротиазид

Едновременното приложение на нифедипин и триамтерен хидрохлоротиазид няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Други форми на взаимодействие

Нифедипин може да доведе до фалшиво повишени стойности на ванилбадемовата киселина в урината, отчетени спектрофотометрично. Измерването с HPLC е неприложимо.

4.6 Приложение по време на бременност и кърмене

Бременност и фертилитет

Нифедипин е противопоказан при бременност преди 20 седмица.

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

А) При проучвания при животни е доказано, че нифедипин причинява ембриотоксични, фетотоксични и терагенни ефекти (вж. "преклинични данни за безопасност").

Б) Доказано е, че нифедипин причинява тератогенни увреждания при плъхове, мишки и зайци, включително аномалии на пръстите, малформации на крайниците, вродена цепка на небцето, вродена цепка на гръдната кост и малформации на ребрата.

Възможно е аномалиите на пръстите и малформациите на крайниците да са резултат на нарушено интраутеринно кръвообращение, но са наблюдавани също



при животни, които са лекувани само с нифедипин след края на периода на органогенезата.

Приложението на нифедипин при животни е свързано с различни ембриотоксични, плацентотоксични и фетотоксични ефекти, включващи спиране на растежа на зародишите (плъхове, мишки, зайци), недоразвити (малки) плаценти и непълно развити хорионни въси (маймуни), смърт на ембриона и фетуса (плъхове, мишки, зайци), удължена бременност/намалена преживяемост на новородените (плъхове, други видове не са изучавани). Всяка една от дозите, свързана с тератогенни, ембриотоксични или фетотоксични ефекти при животни е била токсична за майките и няколко пъти по-висока от препоръчаните максимални дози при хора.

В единични случаи на *in vitro* фертилизация калциевите антагонисти, като нифедипин са свързани с обратими биохимични промени в областта на главата на сперматозоида, което може да доведе до увреждане на спермалната функция. При мъже с повторен неуспешен опит за оплождане *in vitro* и ако няма друго обяснение, като възможна причина за това могат да се приемат калциевите антагонисти като нифедипин.

Кърмене

Нифедипин преминава в майчиното мляко. Въпреки липсата на данни за възможни ефекти върху новородени, кърменето трябва да се прекрати, ако е необходимо лечение с нифедипин по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Реакциите към лекарството, които варират по интензитет при отделните индивиди, могат да увредят способността да се шофира или да се работи с машини. Това се отнася особено за началото на лечението, при промяна на лечението и в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани реакции

Нежеланите лекарствени реакции, въз основа на плацебо-контролирани клинични проучвания с нифедипин, подредени въз основа на критериите на CIOMS III по честота (база данни от клинично проучване: нифедипин n= 2 661; плацебо n= 1 486; статус 22 февруари 2006 и клинично проучване ACTION: нифедипин n= 3 825; плацебо n= 3 840) са представени на таблицата по-долу:

Нежеланите лекарствени реакции, представени като "чести" са наблюдавани с честота под 3%, с изключение оток (9,9%) и главоболие (3,9%).

Нежеланите лекарствени реакции, представени от постмаркетингови съобщения (статус: 15 февруари 2006) са представени в **bold italic**.

(n=9566 пациенти, 13.10.1998)

Клинично описание	Чести >1% до <10%	Нечести >0,1% до <1%	Редки >0,01% <0,1%	Много редки <0,01%



Нарушения на имунната система				
Остри реакции на свръхчувствителност		Алергична реакция Алергичен оток/ангиоедем	Сърбеж Уртикария Обрив	Анафилактична/ анафилактоидна реакция
Психиатрични нарушения				
Промени в поведението и нарушения в съня		Реакции на безпокойство Нарушения на съня		
Нарушения на нервната система				
Неспецифични мозъчно-съдови симптоми	Главоболие	Световъртеж Мигрена		
Неспецифични неврологични симптоми		Замаяност Тремор		
Неспецифична увредена периферна перцепция			Пар-/ дизестезия	
Зрителни нарушения				
Неспецифични зрителни нарушения		Зрителни нарушения		
Сърдечни нарушения				
Неспецифични аритмии		Тахикардия Сърцебиене		
Съдови нарушения				
Неспецифични съдови нарушения	Оток Вазодилатация	Хипотония Синкоп		
Дихателни нарушения				
Симптоми на горния дихателен тракт		Кръвотечение от носа Назална конгестия		Задух
Стомашно-чревни нарушения				



Стомашно-чревни симптоми	Запек	Стомашно-чревна и коремна болка Гадене Диспепсия Метеоризъм Сухота в устата	Хиперплазия на венците	Камъни Дисфагия Запушване на червата Язва на червата Повръщане
Жлъчно-чернодробни нарушения				
Леки до умерени чернодробни реакции		Преходно повишаване на чернодробните ензими		
Кожа и нарушения на подкожните тъкани				
Неспецифични кожни реакции		Еритема		
Нарушения на мускулно скелетната система и нарушения на съединителната тъкан				
Неспецифични ставни и мускулни нарушения		Мускулни крампи Оток на ставите		
Бъбречни и нарушения на пикочните пътища				
Нарушения на пикочните пътища		Полиурия Дизурия		
Нарушения на репродуктивната система				
Сексуална дисфункция		Еректилна дисфункция		
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение				
Общо чувство за болест	не добро самочувствие	Неспецифична болка Втрисане		

При пациенти на диализа със злокачествена хипертония и хиповолемия може да се появи значително понижаване на кръвното налягане в резултат на разширяването на кръвоносните съдове (вазодилатация).

4.9 Предозиране

Симптоми:

Следните симптоми са наблюдавани в случаи на тежка нифедидинова интоксикация.



Нарушения в съзнанието до кома, понижаване на кръвното налягане, ритъмни сърдечни нарушения тахи/брадикардия, хипергликемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен оток.

Лечение на предозирането:

Лечението се състои в отстраняване на лекарственото вещество и с приоритет е възстановяването на стабилно сърдечно-съдово състояние.

След перорално приложение е показана стомашна промивка, ако е необходимо в комбинация с промивка на тънките черва.

Особено в случаи на интоксикация със забавено освобождаване на медикамента, като нифедипин CR елиминирането трябва да бъде максимално пълно, включително тънките черва, за да предотврати последваща фатална абсорбция на активната съставка.

Хемодиализата не е препоръчителна, тъй като нифедипин не се диализира, но се препоръчва плазмафереза (значително свързване с протеина, относително малък обем на разпределение).

Брадикардичните ритъмни нарушения могат да се третират симптоматично с β -симпатикомиметици и при животозастрашаващи брадикардични нарушения на сърдечния ритъм се препоръчва временно поставяне на пейсмейкър.

Хипотонията в резултат на кардиогенен шок и артериална вазодилатация може да се лекува с калций (калциев глюконат 10% 10-20 ml приложен бавно венозно и повторен, ако е необходимо). В резултат на това, нивото на серумния калций може да достигне горната нормална стойност до леко повишени нива. Ако кръвното налягане не се повиши достатъчно с калций, допълнително се прилагат вазоспастични симпатикомиметици като допамин или норадреналин. Дозировката на тези лекарства се определя единствено от постигнатия ефект.

Допълнителни течности или обемни заместители трябва да се прилагат внимателно, защото има опасност от претоварване на сърцето.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС код: C08 CA05

Нифедипин е калциев антагонист от 1,4-дихидропиридинов тип. Калциевите антагонисти намаляват трансмембрания инфлукс на калциеви йони чрез бавния калциев канал в клетката. Нифедипин действа особено върху клетките на миокарда и гладко мускулните клетки на коронарните артерии и на периферното съпротивление на съдовете.

В сърцето нифедипин разширява коронарните артерии, специално големите съдове, дори в свободните участъци на частично стенозираните



Нифедипин намалява тонуса на съдовата гладка мускулатура в коронарните артерии и предпазва от вазоспазъм. Крайният резултат е повишаване на постстенотичния кръвен ток и повишено кислородно снабдяване. Успоредно с това, нифедипин намалява кислородната необходимост чрез снижаване на периферното съпротивление (след натоварване). След продължителна употреба нифедипин може също да предпази от образуване на нови атеросклеротични лезии в коронарните артерии.

Нифедипин намалява тонуса на гладката мускулатура в артериолите, по този начин понижава повишеното периферно съпротивление и в следствие кръвното налягане. В началото на лечението с нифедипин може да има преходно рефлекторно ускоряване на сърдечния ритъм и сърдечното изтласкване. Това ускоряване е недостатъчно, за да компенсира вазодилатацията. Допълнително нифедипин повишава екскрецията на натрий и вода при кратка и продължителна употреба. Понижаващият ефект върху кръвното налягане на нифедипин е особено добре проявен при пациенти с артериална хипертония.

В многонационално, рандомизирано, двойно-сляпо, проспективно проучване в което са участвали 6321 пациенти с наличие на поне един рисков фактор, в продължение на 3 до 4,8 години е доказано, че Adalat (Nifedipin GITS) редуцира сърдечно-съдовите и мозъчно-съдови инциденти в сравнима степен като стандартна комбинация диуретици.

В мултицентрично, рандомизирано, плацебо контролирано, двойно сляпо проучване ACTION с проследяване 5 години са включени 7 665 пациенти със стабилна ангина пекторис със стандартно лечение, съгласно съвременните стандарти, е проучвано клиничното повлияване от лечението с нифедипин CR срещу плацебо.

Основната цел за ефикасност (комбинирана честота на смърт поради всяка причина, остър миокарден инфаркт, рефракторна ангина пекторис, новооткрита сърдечна недостатъчност, изтощителен инсулт и периферна реваascularизация) не се различава между пациентите на нифедипин CR (n = 3825) и пациенти на плацебо (n = 3840) (P=0,54).

При анализ на предварително определените подгрупи, които включват 3997 пациенти с хипертония нифедипин CR води до значително 13% редукция на основната цел за ефикасност.

Нифедипин CR е показал, че е безопасен, както основната цел за безопасност (комбинирана честота за смърт от всякаква причина, остър миокарден инфаркт и изтощителен инсулт) и е подобен при двете групи пациенти (P=0,86).

Нифедипин CR има положителен ефект при две от трите основни предварително определени вторични цели. Комбинираната честота от смърт, големи сърдечно-съдови усложнения, реваascularизация и коронарна ангиография е редуциран с 11% (P=0,0012), основната причина е изразената необходимост от коронарна ангиография. Има 150 по-малко случаи на ангиография в групата на нифедипин, когато се сравнява с плацебо. Всяко съдово усложнение е намалено (P=0,027), основната причина е редуцираната необходимост от периферни коронарни интервенции и байпас хирургия. Общо има 89 броя



процедури като първи усложнения в групата с нифедипин в сравнение с плацебо. Изходът на третата вторична цел големи сърдечно-съдови усложнения не показват различия между двете групи на лечения ($P=0,26$).

5.2 Фармакокинетични свойства

Съставът на таблетките Adalat OROS е предназначен да освобождава нифедипин с приблизително постоянна скорост повече от 24 часа. Нифедипин се освобождава от таблетката със скорост от нулев порядък чрез мембранно контролиран, осмотичен push-pull процес. Скоростта на освобождаване е независима от стомашно-чревното рН или перисталтиката. След поглъщане биологично инертните съставки на таблетката остават интактни по време на преминаването през гастро-интестиналния тракт и се елиминират във фекалиите като неразтворима обвивка.

Абсорбция

След перорално приложение нифедипин почти напълно се абсорбира. Системната наличност на ~~перорално~~ приетия нифедипин, който е с незабавно освобождаване (Adalat капсули) е 45 - 56%, дължаща се на ефекта на първото преминаване. Бионаличността в равновесна концентрация на Adalat OROS таблетки е от 68 - 86% в сравнение с Adalat капсули. Приложението по време на хранене леко променя ранната фаза на абсорбция, но не повлиява степента на лекарствената бионаличност.

Плазмената лекарствена концентрация се повишава с контролирана скорост след прием на доза Adalat OROS и достига плато приблизително 6 до 12 часа след първата доза. След многократно приемане относително постоянни плазмени концентрации на това ниво се поддържат с минимален пик до леки промени за повече от 24-часов интервал (0,9 – 1,2).

Следващата таблица показва пиковите плазмени концентрации (C_{max}) на Adalat OROS таблетки и времето за постигане на пикови плазмени концентрации (t_{max}):

	C_{max} (ng/l)	t_{max} (h)
Adalat OROS 30	20 - 21	12 - 15*
Adalat OROS 60	43 - 55	7 - 9 *

* не е изразено, поради наличие на плато плазмена концентрация

Разпределение

Нифедипин е свързан с плазмения протеин (албумин) около 95%. Елиминационният полуживот на разпределение след интравенозно приложение е определен на 5 до 6 минути.

Биотрансформация

След перорално приложение нифедипин се метаболизира в чревната стена и черния дроб, предимно чрез окислителни процеси. Тези метаболити не показват фармакодинамична активност.



Нифедипин се екскретира под формата на метаболити предимно през бъбреците и около 5 - 15% чрез жлъчката във фекалиите. Непроменената субстанция се възстановява само в следи (под 0,1%) в урината.

Елиминиране

Елиминационният полуживот е 1,7 до 3,4 часа при обикновените препарати (нифедипин капсули). Крайният елиминационен полуживот след приложение на нифедипин CR не представлява важен параметър, тъй като плазмената концентрация като плато се поддържа по време на освобождаване от таблетките и абсорбция. След освобождаване и абсорбция на последната доза плазмената концентрация намалява с елиминационен полуживот, както при обикновените лекарствени форми.

В случаи на увредена бъбречна функция не са установени значителни промени в сравнение със здравите доброволци.

В случаи на увредена чернодробна функция общият клирънс е намален. В тежки случаи може да е необходимо намаление на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не разкриват специална опасност за хора, въз основа на общоприетите проучвания на остра и хронична токсичност, генотоксичност и канцерогенен потенциал.

Остра токсичност: Острата токсичност е изследвана при различни животински видове и отделните резултати са представени в следната таблица:

	LD ₅₀ (mg/kg)	
	перорално	Интравенозно
Мишка	494 (421-572) *	4,2 (3,8 – 4,6) *
Плъх	1022 (950 - 1087) *	15,5 (13,7 – 17,5) *
Заек	250 - 500	2 - 3
Котка	~ 100	0,5 - 8
Куче	>250	2 - 3

* 95% коефициент на доверителност

Подостра и субхронична токсичност: Дневна перорална доза за плъхове (50 mg/kg телесно тегло) и кучета (100 mg/kg телесно тегло) се понася добре без токсични ефекти, съответно за период над 13 дни до 4 седмици.

Кучетата понасят добре доза от 0,1 mg/kg телесно тегло/дневно, въведена парентерално в продължение на 6 дни. Плъхове понасят добре доза от 2,5 mg/kg телесно тегло, приложена интравенозно за период повече от 3 седмици без белези на увреждане.

Хронична токсичност: Кучетата понасят добре перорално въведена дневна доза от 100 mg/kg т.т. дневно в продължение на повече от една година без токсично



увреждане. При плъхове токсичните ефекти се появяват при концентрации над 100 ppm в храната (5 - 7 mg/kg телесно тегло).

Канцерогенност: Продължително проучване при плъхове (2 години) не показва данни за канцерогенен ефект на нифедипин.

Мутагенност: За да се оценят мутагенните ефекти на нифедипин са извършени тест на Еймс, доминантен летален тест и микронуклеарен тест върху мишки. Няма данни за мутагенен ефект на нифедипин.

Токсикология на репродукцията:

Доказано е, че нифедипин причинява тератогенни ефекти в плъхове, мишки и зайци, включващи аномалии на пръстите, малформации на крайниците, вродена цепка на небцето, вродена цепка на гръдната кост и малформации на ребрата.

Възможно е аномалиите на пръстите да са в резултат на нарушения на интраутеринното кръвообращение, но са наблюдавани също при животни, които са лекувани само с нифедипин след края на периода на органогенезата.

Приложението на нифедипин е свързано с различни ембриотоксични, плацентотоксични и фетотоксични ефекти, включващи спиране на растежа на зародишите (плъхове, мишки, зайци), малки плаценти и недоразвити хорионни въси (маймуни), смърт на ембриона и фетуса (плъхове, мишки, зайци), удължена бременност/намалена преживяемост на новородените (плъхове, други видове не са изучавани). Всяка една от дозите, свързана с тератогенни, ембриотоксични или фетотоксични ефекти при животните е била токсична за майките и няколко пъти по-висока от препоръчаните максимални дози за хора.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

хидроксипропил метил целулоза, полиетилен оксид, магнезиев стеарат, натриев хлорид, железен оксид червен (E 172/C.I.77491), целулозен ацетат, полиетилен гликол 3350, хидроксипропил целулоза, пропилен гликол, титанов диоксид (E171/C.I.77891)

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални предупреждения за съхранение

Таблетките трябва да са защитени от влага и светлина. Да се съхранява на места недостъпни за деца.

Да се съхранява при температура под 30 °C.



6.5 Данни за опаковката

28 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Препоръки при употреба

При Adalat OROS лекарственото вещество се съдържа в неабсорбираща се обвивка, която бавно освобождава лекарството за абсорбция в тялото. Когато този процес завърши, празната таблетка се изхвърля от тялото и може да се забележи в изпражненията.

Светлочувствителната активна съставка, съдържаща се в нифедипин CR е защитена от светлина вътре и извън неговата опаковка. Таблетките трябва да бъдат защитени от влажност и следователно да се вадят от опаковката, непосредствено преди употреба.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Germany

8. СТРАНИ В КОИТО ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО Е РЕГИСТРИРАНО

Германия

9. ДАТА НА ПОСЛЕДНАТА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

12.06.2006

CCDS/Adalat OROS/SPC14 12 06 2006

