

Уважаеми пациенти,

Моля прочетете внимателно тази листовка, тъй като тя съдържа важна за Вас информация. Ако имате допълнително въпроси, обърнете се към лекуващия лекар или фармацевт.

ADALAT® OROS 30
АДАЛАТ® ОРОС 30

Лекарствено вещество: нифедипин
Антистенокардно/антихипертензивно лекарство
Таблетки с удължено освобождаване

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВО	
Листовка - Приложение 2	
Към РУ №:	1305 / 20.12.04
Одобрено:	№ 8 / 20.11.2004

Състав

ADALAT® OROS 30

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 30 mg нифедипин

Свойства

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 им области. Нифедипин намалява тонуса на съдовата гладка мускулатура в коронарните артерии и предпазва от вазоспазм. Крайният резултат е повишаване на постстенотичния кръвен ток и повишено кислородно снабдяване. Успоредно с това, нифедипин намалява кислородната потребност 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 не е достатъчно, 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.

Показания

1. Лечение на коронарно сърдечно заболяване
-Хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при усилие)
2. Лечение на артериална хипертония

Дозировка (Доза и интервал)



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

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

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

1. Коронарно сърдечно заболяване:

хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при усилие) 1 таблетка един път дневно (1 x 30 mg/дневно)

2. За лечение на артериална хипертония: 1 таблетка един път дневно (1 x 30 mg/дневно)

Като правило лечението трябва да започне с 30 mg един път дневно.

Начална доза от 20 mg един път дневно може да се приложи по лекарско предписание, ако е регистрирана. Междинни дози от 40 mg, 50 mg и т.н. могат да се прилагат в комбинация, например таблетки 20 mg + 20 mg или 20 mg + 30 mg. В зависимост от тежестта на заболяването и отговора на пациента, дозата може да бъде повишена постепенно до 120 mg един път дневно.

Продължителност на лечението

Лекуващият лекар ще определи продължителността на лечение.

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!

Противопоказания

Adalat OROS не трябва да се използва при пациенти с известна свръхчувствителност към нифедипин.

Нифедипин не трябва да се използва по време на бременност и кърмене.

Нифедипин не трябва да се използва в случай на сърдечно съдов шок.

Нифедипин не трябва да се използва в комбинация с рифампицин, поради получаване на неефективни плазмени нива на нифедипин, вследствие на ензимна индукция.

Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

Както и при другите неразпадащи се материали (вижте указания за употреба) Adalat OROS 30 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 без анамнестични данни за стомашно-чревни нарушения.

Adalat OROS 30 не трябва да се използва при пациенти с Kock pouch (илеостомия след проктоколектомия).

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

Внимателно да се прилага при бременни жени, когато се употребява нифедипин в комбинация с магнезиев сулфат i.v. (вижте Противопоказания).

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

Лекарствени взаимодействия

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 е 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 редукция 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 метаболитизъм 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 медиацията метаболитизъм на нифедипин. Когато се прилагат заедно с нифедипин, не може да се изключи значително повишаване на плазмените концентрации на нифедипин, дължащо се на понижен метаболитизъм на първо преминаване и намалено елиминиране (вж. “*Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба*”).

Азолони антимикотици (напр. кетоназол)

Все още не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и азолони антимикотици. 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 метаболитизъм 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 медиацията метаболитизъм 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 медиацията метаболитизъм 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, понижавачи кръвното налягане

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

- диуретици,
- β -блокери,
- АСЕ-инхибитори,
- AT-1 антагонисти,
- други калциеви антагонисти,
- α -адренергични блокери,
- PDE5 инхибитори,
- 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 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 мониторира 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.

Бременност и кърмене

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 в 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.

Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Реакциите към лекарството, вариращи 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 комбинация с алкохол.

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% до <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	Хипотония		
	Вазодилатация	Синкоп		
Дихателни нарушения				
Симптоми на горния дихателен тракт		Кръвотечение от носа Назална конгестия		<i>Задух</i>
Стомашно-чревни нарушения				
Стомашно-чревни симптоми	Запек	Стомашно-чревна и коремна болка	Хиперплазия на венците	<i>Камъни</i>
		Гадене		<i>Дисфагия</i>
		Диспепсия		<i>Запушване на червата</i>
		Метеоризъм		<i>Язва на червата</i>
		Сухота в устата		<i>Повръщане</i>
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 хиповолемиа може да се появи значително понижаване на кръвното налягане в резултат на разширяването на кръвоносните съдове (вазодилатация).

Предозиране

Следните симптоми са наблюдавани в случаи на тежка нифедипин 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 стабилен сърдечно-съдов статус.

След орално 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 отстраняването на Adalat OROS 30 трябва да бъде максимално пълно, включително тънките черва, за да предпази от последваща фатална абсорбция на лекарственото вещество.

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

Ритъмни нарушения от типа на брадикардия могат да се третират симптоматично с β-симпатикомиметици и при животозастрашаващи нарушения на сърдечния ритъм - брадикардия се препоръчва временно поставяне на пейсмейкър.

Хипотензията 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.

Несъвместимости

Няма.

Срок на годност

4 години.

Внимание: Да не се използва след изтичане срока на годност.

Да не се употребява при промяна във външния вид .

Специални предупреждения за съхранение

Таблетките трябва да са защитени от влага и светлина. Да се съхранява в оригинална опаковка.

недостъпни за деца.

Да се съхранява при температура под 30 °С.



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.

Светлочувствителното лекарствено вещество в Adalat OROS е защитено от светлина вътре и извън неговата опаковка. Таблетките да се отстраняват от фолиото непосредствено преди употреба.

Лекарствена форма и опаковка

28 таблетки с удължено освобождаване

Производител и притежател на разрешението за употреба

Bayer HealthCare AG, 51368 Leverkusen, Germany

Номер на разрешителното за продажба

9900183/20.01.2006

Дата на последната редакция на текста

29.09.2006

ADALAT OROS 15/29 09 2006

