

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА NIFEDIPIN ACTAVIS

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nifedipin Actavis

2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Лекарствено вещество в една обвита таблетка - Nifedipine 10 mg

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Обвити таблетки

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

- Класическа вазоспастична стенокардия (ангина на Принцметал), или ангиографски доказан спазъм на коронарните артерии;
- Хронична стабилна стенокардия, (при пациенти с непоносимост към нитрати/бета-блокери или при пациенти, при които не се повлиява стенокардната симптоматика след адекватно лечение с бета-блокери и нитрати. В такъв случай се препоръчва комбинираното приложение на Nifedipin Actavis с бета-блокери);
- Есенциална хипертония (в комбинация с други антихипертензивни лекарствени продукти).

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Прилага се перорално, като таблетките трябва да се поглъщат цели с достатъчно количество течност преди хранене.

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

Обичайните дневни дози за възрастни са следните:

Вазоспастична стенокардия: 3 пъти по 1-2 табл. (30-60 mg).

Хронична стабилна стенокардия: 3 пъти по 1-2 табл. (30-60 mg).

Есенциална хипертония: 3 пъти по 1-2 табл. (30-60 mg).

Максимална дневна доза: 6 табл. (60 mg).

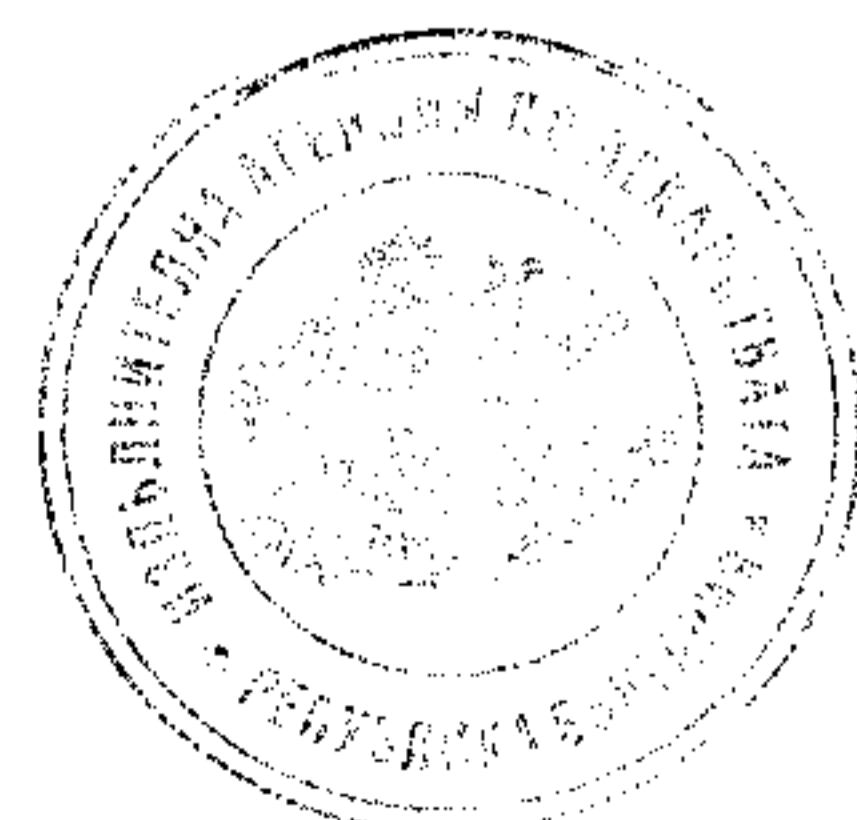
При хипертонична криза за постигане на по-бърз ефект таблетката трябва да се сдъвче, да се подържи за кратко в устата, а после да се преглътне с малко течност. При недостатъчен ефект това може да се повтори след не по-малко от 30 минути.

Деца - Този продукт не се препоръчва за деца. При тях безопасността и ефективността не е доказана.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Свръхчувствителност към нифедипин, други дихидропиридинови калциеви антагонисти или към някое от помощните вещества, включени в състава на продукта;
- Хиповолемия или циркулаторен шок;
- Високостепенна аортна стеноза.
- Нестабилна стенокардия;
- Инфаркт на миокарда (първия месец след инцидента);

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към РУ	11-1417 / 21.01.08
Одобрено:	6 / 09.10.2007



- В комбинация с рифампицин (поради изразена ензимна индукция, предизвикана от рифампицин, бионаличността и ефективността на нифедипин намаляват значително)
- Бременност и кърмене.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПРИ УПОТРЕБА

Необходимо е да се прилага с изключително внимание, ако систоличното артериално налягане е под 90 mmHg. При хиповолемични състояния се засилва неговия антихипертензивен ефект.

Рядко може да се появи гръдна болка (стенокардия), дължаща се на парадоксална миокардна исхемия, което може настъпи в началото на лечението или след повишаване на дозата. Ако се установи зависимост между приема на лекарствения продукт и появата на стенокардна болка, лечението с него трябва да се преустанови.

Нифедипин трябва да се употребява с особено внимание при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност.

При бъбречни заболявания не се налага коригиране на дозата. Намаленото пулмо-артериално налягане и хиповолемията след диализа, могат да доведат до усилване на ефекта на лекарството, поради което дозата трябва да бъде съответно намалена.

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

Рядко може да се наблюдава повишаване в нивата някои ензими – алкална фосфатаза, СРК, LDH, ASAT, ALAT, което обикновено е преходно, но понякога силно изразено. Тези лабораторни промени рядко са свързани с клинична симптоматика, но е наблюдавана холестаза, със или без иктер. Наблюдавани са и редки случаи на алергичен хепатит.

Възможно е позитивиране на теста на Coombs, със или без хемолитична анемия, но не може да се докаже причинно-следствена връзка между появата на тези явления и приложението на нифедипин.

Лекарственият продукт съдържа лактоза, поради което е неподходящ при хора с лактазна недостатъчност, галактоземия или глюкозен/галактозен синдром на малабсорбция.

Поради наличието на пшеничено нишесте в състава си, продуктът може да представлява опасност за хора с цьолиакия (глутенова ентеропатия).

Оцветителят E110 може да причини алергичен тип реакции, включително бронхиална астма.

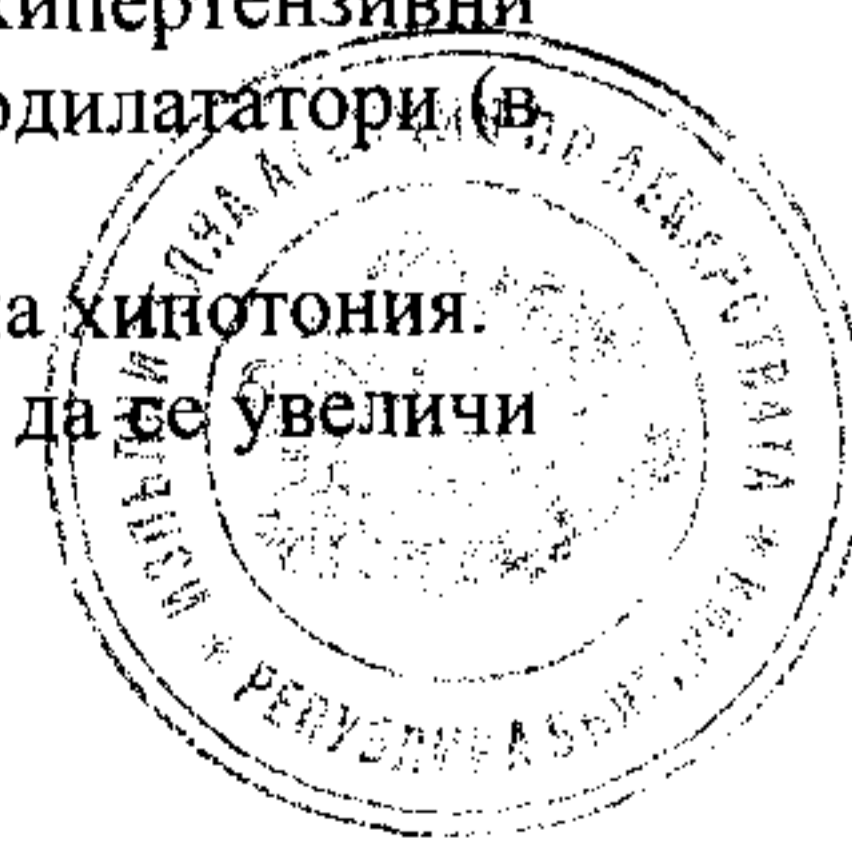
4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Съвместното прилагане на нифедипин с бета-блокери води до взаимно усилване на антихипертензивния и антиангинозния им ефект. Тази комбинация обикновено се понася добре, само в отделни случаи може да доведе до застойна сърдечна недостатъчност, тежка хипотония или изостряне на ангина.

Съвместното приложение на нифедипин с други антихипертензивни лекарствени продукти (АСЕ инхибитори, диуретици) и други вазодилататори (в частност нитрати) води до взаимно потенциране на ефекта им.

Комбинацията с празозин може да доведе до изразена ортостатична хипотония.

Антикоагулантната активност на кумариновите производни може да се увеличи в комбинация с нифедипин.



Нифедипин се метаболизира чрез системата цитохром P450 3A4, разположена в чревната мукоза и в черния дроб. Лекарствените вещества, които инхибират или индуцират тази ензимна система, могат да повлияят ефекта на първо преминаване или клирънса на нифедипин.

Фармакокинетични взаимодействия с други лекарства

Дигоксин: Едновременното приложение на нифедипин и дигоксин може да доведе до намаляване на дигоксиновия клирънс и до повишаване на плазмените концентрации на дигоксина. Необходимо е проследяване за белези на дигоксиново предозиране, проследяване на плазмената концентрация на дигоксина и съответно редуциране на дозата му.

Фенитоин: При едновременно приложение с фенитоин, бионаличността на нифедипин се намалява и така отслабва неговата ефективност, което може да изисква покачване на дозата му.

Хинидин: При комбиниране с хинидин, нивото на последния в плазмата може да се понижи, а в следствие, при спиране на приложението на нифедипин може значително да се повиши. При едновременното приложение на двата продукта може да се развие злокачествена камерна аритмия с удължен QT интервал на ЕКГ.

Хинупристин/Далфопристин: Едновременното приложение на хинупристин/далфопристин и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин. При едновременното им приложение, кръвното налягане трябва да се проследява и при нужда да се намали дозата на нифедипин.

Циметидин: Поради инхибиране на цитохром P450 3A4, циметидин повишава плазмените концентрации на нифедипин и може да потенцира неговия антихипертензивен ефект.

Рифампицин: Рифампицинът силно ускорява системата цитохром P450 3A4, което води до значително редуциране на бионаличността и ефективността на нифедипин. Поради това използването им в комбинация е противопоказана.

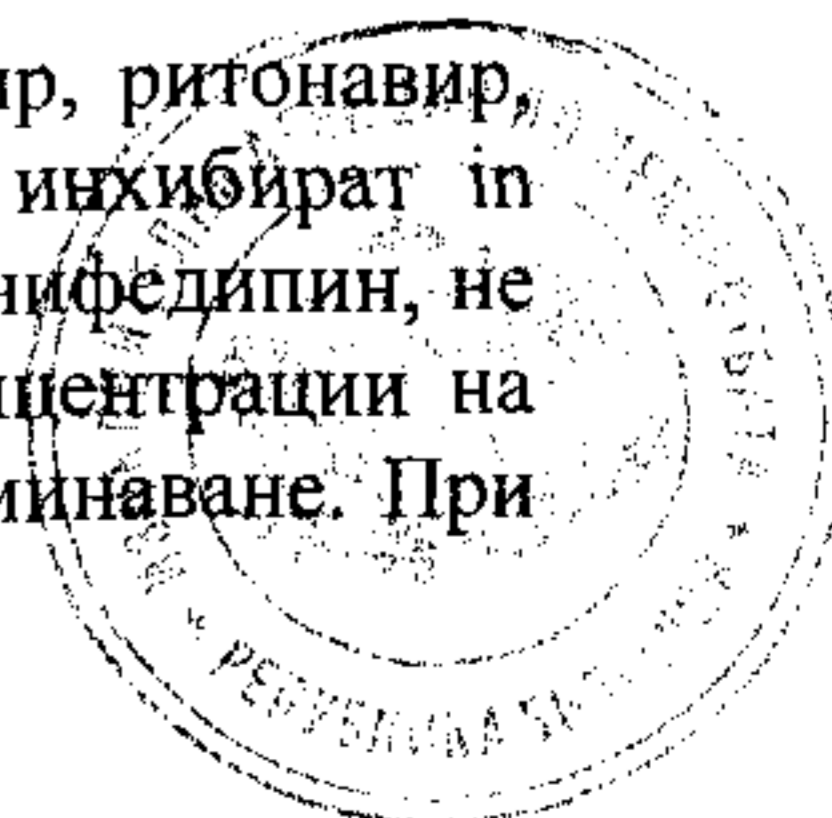
Дилтиазем: Дилтиаземът понижава клирънса на нифедипин. Комбинираното им приложение трябва да става внимателно, като може да се има пред вид намаляване на дозата на нифедипин.

Сок от грейпфрут: Сокът от грейпфрут инхибира системата P450 3A4. Приложението на нифедипин заедно със сок от грейпфрут може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин, дължащи се на понижен метаболизъм на първото преминаване. Поради това може да настъпи засилване на антихипертензивния ефект на нифедипин. След редовен прием на сок от грейпфрут този ефект може да продължи най-малко 3 дни след последния прием.

Цизаприд: Едновременното приложение на цизаприд и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин. При едновременното им приложение трябва да се мониторира артериалното налягане и ако е необходимо да се редуцира дозата на нифедипин.

Теоретично потенциални взаимодействия

Известно е, че еритромицин, флуоксетин, ампренавир, индинавир, ритонавир, сагинавир, кетоконазол, итраконазол, флуконазол, нефазодон инхибират *in vitro* системата цитохром P450 3A4. 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. При



едновременно приложение артериалното налягане трябва да се мониторира, и ако е необходимо да се намали дозата на нифедипин.

Доказано е че карбамазепин и фенобарбитон намаляват, а валпроевата киселина повишава плазмените концентрации на структурно подобни блокери на калциевите канали, като нимодипин, дължащи се на ензимна индукция. Следователно не може да се изключи понижаване или съответно повишаване на плазмените концентрации на нифедипин и понижаване или съответно повишаване на неговата ефективност.

Други форми на взаимодействие

Нифедипинът може да доведе до фалшиво повишени стойности на ванилбадемовата киселина в урината, отчетени спектрофотометрично, но не и чрез HPLC.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

При експерименти с животни, с прилагане на дози много по-високи от средните човешки, нифедипин е показал тератогенен, ембриотоксичен и фетотоксичен ефект. Поради това неговото приложение е противопоказано по време на цялата бременност.

Нифедипин се излъчва в майчиното мляко. Поради потенциалния риск от увреждане на кърмачето, трябва да се вземе решение или за спиране на кърменето или за прекратяване на терапията с нифедипин.

4.7. ЕФЕКТИ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Нифедипин не влияе върху бдителността, но понякога могат да настъпят различни реакции във връзка с понижаване на кръвното налягане, особено в началото на лечението, при промяна на дозировката или в комбинация с алкохол. В резултат на това може временно да се наруши способността за шофиране и работа с машини.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Повечето нежелани реакции при лечение с нифедипин са резултат от неговия вазодилаторен ефект и обикновено отзвучават след спиране на лечението.

Както и при приложението на други кратко действащи дихидропиридинови производни, при пациенти с ИБС, в началото на лечението с нифедипин може да се обостри стенокардната симптоматика. Наблюдавани са и единични случаи на настъпване на инфаркт на миокарда.

При различни клинични проучвания са наблюдавани следните нежелани реакции, подредени по честота:

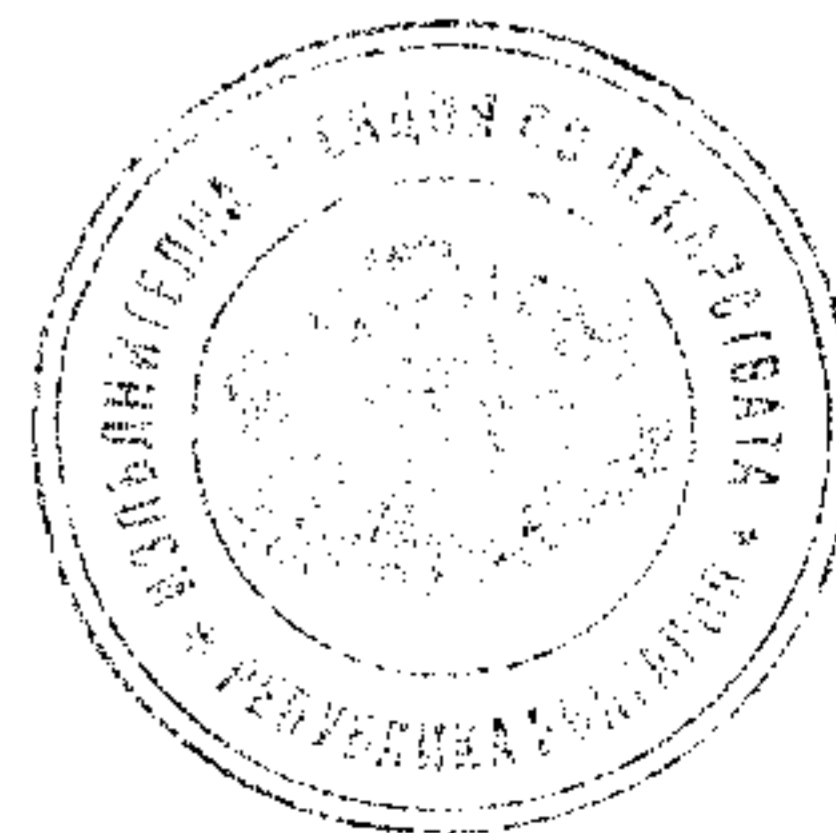
Случаи с честота $\geq 10\%$

- *Общи – главоболие.*
- *Сърдечно-съдова система – периферен оток.*

Случаи с честота $\geq 1\% < 10\%$

- *Общи – астения, оток.*
- *Сърдечно-съдова система – сърцебиене, вазодилатация.*
- *Гастро-интестинална система – гадене.*
- *Нервна система – замаяност, световъртеж.*

Случаи с честота $\geq 0.1\% < 1\%$



- *Общи* – общо неразположение, коремна и гръдна болка, оток на лицето, болки в краката.
- *Сърдечно-съдова система* – хипотония, мигрена, ортостатична хипотония, тахикардия.
- *Гастро-интестинална система* – запек, диария, повръщане, диспепсия, сухота в устата, метеоризъм, повишени чернодробни ензими.
- *Мускулно-скелетна система* – артралгия, мускулни крампи, миастения.
- *Нервна система* – хипестезия, безсъние, нервност, парестезии, сънливост, тремор.
- *Дихателна система* – задух.
- *Кожа и придатъци* – сърбеж, обрив, изпотяване.
- *Урогенитална система* – нарушена бъбречна функция, полиурия, често уриниране.

Случаи с честота $\geq 0.01\% < 0.1\%$

- *Общи* – алергични реакции, болка зад гръдната кост, втрисане, повишена температура, фотосензибилизация.
- *Сърдечно-съдова система* – ангина пекторис, синкоп.
- *Гастро-интестинална система* – дисфагия, руминация, повишаване на ГГТ, гингивит, хиперплазия на венците.
- *Кръвотворна система* – еозинофилия, пурпура.
- *Мускулно-скелетна система* – миалгия.
- *Дихателна система* – епистаксис, хрипове.
- *Кожа и придатъци* – ангиоедем, петехиален обрив
- *Сетивни органи* – нарушено зрение, очен кръвоизлив.
- *Урогенитална система* – дизурия, никтурия.

Случаи с честота $< 0.01\%$

- *Общи* – анафилактични реакции.
- *Гастро-интестинална система* – гингивит, иктер, повишаване на ASAT и ALAT, хипергликемия.
- *Кръвотворна система* – левкопения.
- *Кожа и придатъци* – ексфолиативен дерматит, уртикария, гинекомастия.
- *Сетивни органи* – неясно виждане.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Симптоми:

При случаи на тежка нифедипинова интоксикация могат да се наблюдават нарушения в съзнанието до кома, тежка хипотония, гръдна болка, тахикардия, нодален или вентрикуларен ритъм, поради потискане функцията на синусатриалния възел, брадикардия, поради потискане на AV проводимостта, хипергликемия, поради потискане на инсулиновата секреция, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен оток.

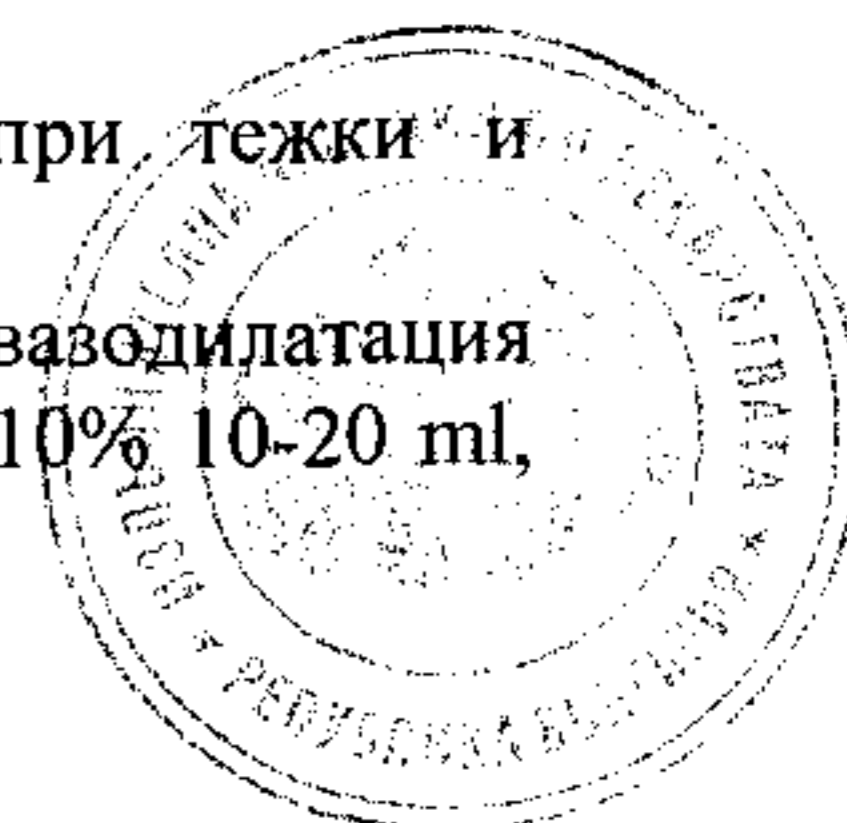
Лечение:

Провежда се стомашна промивка, симптоматично лечение и интензивно наблюдение на сърдечната дейност и дишането.

Хемодиализата е неефективна, но се препоръчва плазмафереза.

Брадикардията се лекува с приложение на β -миметици, а при тежки и неповлияващи се състояния с поставяне на временен пейсмейкър.

Хипотензията в резултат на кардиогенен шок и артериалната вазодилатация могат да се лекуват с приложение на калций (калциев глюконат 10% 10-20 ml,



приложен бавно интравенозно, като при нужда може да се повтори). При персистираща хипотония, допълнително се прилагат вазоспастични симпатикомиметици като допамин или норадреналин.

Допълнително инфузиране на течности или обемни заместители трябва да става внимателно, поради риск от обемно обременяване на сърцето.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС код: C08CA05

Нифедипин е представител на групата на дихидропиридиновите калциеви антагонисти. Той селективно блокира трансмембрания инфлукс на калциеви йони в гладкомускулните и миокардните клетки без да променя серумните концентрации на калция.

Антиангинозният ефект на нифедипин се дължи на релаксация на коронарните артерии и профилактика на коронарния спазъм. Нифедипин разширява големите коронарни артерии и артериолите, както в зоните на исхемия, така и в нормалния миокард. Той е мощен инхибитор на коронарния спазъм. Това осигурява повишена доставка на кислород при пациенти с коронарен спазъм и обяснява терапевтичният му ефект при вазоспастична ангина.

Нифедипин намалява артериалното налягане чрез разширяване на периферните артериоли и намаляване на общото периферно съдово съпротивление. Това води до понижено съпротивление на периферните съдове и респективно до спадане на систолното и диастолно артериално налягане. В началото на лечението може да се наблюдава рефлекторно повишаване на сърдечната честота. Допълнително нифедипинът повишава екскрецията на натрий и вода при краткотрайна и продължителна употреба. Понижаващия артериалното налягане ефект на нифедипина е особено добре проявен при пациенти с артериална хипертония.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

При перорална употреба се резорбира бързо и пълно в стомашно-чревния тракт. Бионаличността е 40 до 70%, поради изразен ефект на първо преминаване през черния дроб. Резорбцията в стомаха се намалява в присъствието на храна. Свързва се във висока степен с плазмените протеини (94 до 97%). Плазменият му полуживот е приблизително 2-4 часа. Терапевтичният ефект започва 20 минути след перорален прием. Максимални плазмени концентрации се установяват между 1-вия и 2-рия час след приема. Нифедипин се екскретира с майчиното мляко и преминава през плацентата. В по-малко от 5% от приетата доза преминава през хемато-енцефалната бариера. Метаболизирането на нифедипин води до образуване на 3 фармакологично неактивни метаболита, като 60-80% от приетата доза се екскретира именно под формата на тези метаболити чрез урината. Останалата част се елиминира чрез жлъчката и изпражненията.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

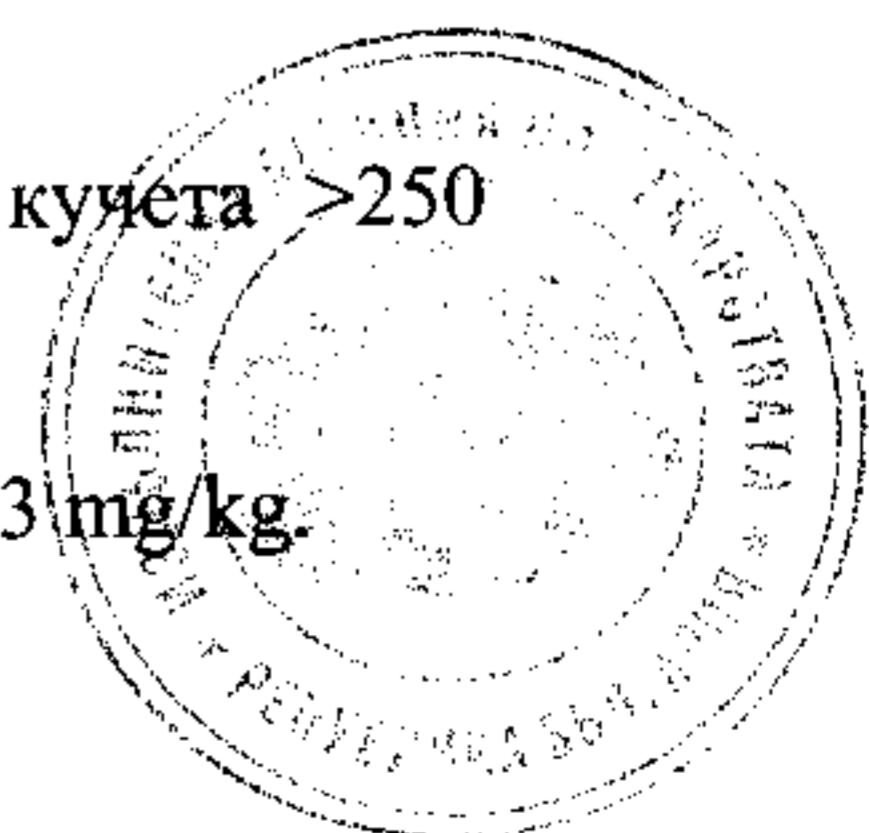
Остра токсичност (LD₅₀):

При перорално приложение на нифедипин:

Мишки–494 mg/kg; плъхове–1022 mg/kg; зайци–250-500 mg/kg; кучета >250 mg/kg.

При интравенозно приложение на нифедипин:

Мишки–4.2 mg/kg; плъхове–15.5 mg/kg; зайци–2-3 mg/kg; кучета–2-3 mg/kg.



Подостра токсичност:

При перорално приложение на нифедипин за период от 13 дни до 4 седмици при плъхове (50 mg/kg телесно тегло) и кучета (100 mg/kg телесно тегло) не са установени токсични ефекти. Не са наблюдавани такива ефекти и при парентерално приложение при кучета (0.1 mg/kg телесно тегло) в продължение на 6 дни и при плъхове (2.5 mg/kg телесно тегло) за период по-дълъг от 3 седмици.

Хронична токсичност:

При кучета не е установено токсично увреждане при перорално приложение на доза от 100 mg/kg т.т. дневно в продължение на повече от една година.

Карциногенност, мутагенност и увреждане на фертилитета:

Нифедипин, приложен перорално при плъхове в продължение на 2 години не показва канцерогенен ефект.

In vitro тестовете за мутагенност са негативни.

При третиране на плъхове с дози, надвишаващи 30 пъти максималната терапевтична доза при хора е установено понижаване на фертилитета.

Репродуктивна токсичност

Доказано е, че нифедипин причинява тератогенни ефекти при плъхове и зайци, включващи аномалии на пръстите. Предполага се, че аномалиите на пръстите са в резултат на нарушения на интраутеринното кръвообръщение. 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, намаляване на преживяемостта на новородените (плъхове).

На база mg/kg, всички дози свързани с тератогенни, ембриотоксични и фетотоксични ефекти при животни са били 3.5-42 пъти по-високи от препоръчаната максимална доза при хора от 120 mg/kg.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества при таблетирание

Lactose monohydrate
Cellulose microcrystalline
Wheat starch
Gelatin
Magnesium stearate
Talc

Помощни вещества при обвиване

Talc
Ethylcellulose
Arlacel 186
Sucrose
Povidone
Carmellose sodium
Titanium dioxide
Silica colloidal anhydrous
Eurolake Quinoline Yellow (E104)



Eurolake Sunset Yellow (E110)
Macrogol 6000
Polysorbate 20
Glycerol

6.2. ФИЗИКО-ХИМИЧНИ НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

Не са известни.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

3 (три) години

6.4. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

При температура под 25⁰С.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца!

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

По 10 броя обвити таблетки в блистер от PVC/алуминиево фолио.

По 5 блистера в една опаковка.

6.6. ПРЕПОРЪКИ ПРИ УПОТРЕБА

Да не се употребява след изтичане срока на годност, указан на опаковката.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

"Актавис" ЕАД

бул. "Атанас Дуков" № 29

София, България

**8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В РЕГИСТЪРА ПО ЧЛ. 28 ОТ
ЗЛАХМ**

20020718

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА НА
ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Протокол №471/23.12.1985

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

Ноември 2007 г.

