

Nitrendipin AL
Нитрендипин АЛ**Кратка характеристика на продукта Nitrendipin AL**
SPC**1. Име на лекарствения продукт****Nitrendipin AL 10**
Нитрендипин АЛ 10
(Филмирани таблетки по 10 mg)**Nitrendipin AL 20**
Нитрендипин АЛ 20
(Филмирани таблетки по 20 mg)**2. Количествен и качествен състав****Активно вещество: Nitrendipin**
Nitrendipin AL 10 Нитрендипин АЛ 10
1 филмирана таблетка съдържа 10 mg Nitrendipin**Nitrendipin AL 20 Нитрендипин АЛ 20**
1 филмирана таблетка съдържа 20 mg Nitrendipin**3. Лекарствена форма**Филмирани таблетки
По лекарско предписание
Калциев антагонист, антихипертонично лекарство**4. Клинични данни****4.1. Показания**

Есенциална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на употреба

Лечението трябва да се проведе по индивидуално дозиране в зависимост от степента на заболяването. Ако друго не е предписано се препоръчва следното дозиране:

Два пъти дневно по една филмирана таблетка Nitrendipin AL 10 (сутрин и вечер), респективно един път дневно (сутрин) по една филмирана таблетка Nitrendipin AL 20 (съответстващо на 20 mg). Ако спадането на кръвното налягане е неадекватно, дневната доза може постепенно да се повиши до 2 филмирани таблетки Nitrendipin AL 10 два пъти

на ден или 1 филмирана таблетка NitrendipinAL 20 два пъти на ден (еквивалентно на 40 mg Nitrendipin/ден).

Максималната дневна доза е 40 mg Nitrendipin на ден.

При пациенти с хронични чернодробни заболявания, особено при пациенти в напреднала възраст е възможно разграждането на лекарството да се забави, което да резултира в нежелано значително понижаване на кръвното налягане. Дозирането при тези пациенти по тази причина трябва да започне в началото с 1 филмирана таблетка Nitrendipin AL 10, респективно половин филмирана таблетка Nitrendipin AL 20 (съответстващо на 10 mg Nitrendipin), придружено от чест контрол на кръвното налягане. Ако кръвното налягане спадне твърде значително, е необходимо лекарството да бъде заменено с друго, по-подходящо.

Начин на приложение и продължителност на лечението

Филмираните таблетки трябва да се приемат с достатъчно количество течност, след хранене.

Таблетките не трябва да се приемат със сок от грейпфрут, тъй като това може да увеличи ефекта на нитрендипина (виж "Лекарствени взаимодействия").

За да се постигне индивидуално дозиране, препаратът е под форма на дяляща се таблетка с резка. Таблетката се поставя върху здрава, твърда основа, с резката насочена нагоре, и при натискане с пръст таблетката се счупва на две равни части.

Продължителността на лечението ще бъде решена от лекуващия лекар.

4.3. Противопоказания

Nitrendipin не трябва да се използва в някои от следните случаи:

- установена вече свръхчувствителност към нитрендипин, 1,4-дихидропиридин калциеви антагонисти или към някоя от другите съставки на препарата.
- кардиоваскуларен шок
- висока степен на аортна или субаортна клапна стеноза
- остър миокарден инфаркт (през първите 4 седмици)
- нестабилна ангина пекторис
- бременност и кърмене

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Особено внимателно лекарско наблюдение е необходимо при пациенти с конгестивен тип сърдечна недостатъчност.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Ефектът на намаляване на кръвното налягане на Nitrendipin може да се увеличи от други антихипертонични лекарства.

Едновременното използване на Nitrendipin AL и бета-рецепторни блокери изискват регулярно следене на пациента, т.к. тази комбинация може да доведе до увеличено спадане на кръвното налягане, и в редки случаи да се развие сърдечна недостатъчност.

Комбинирането на интравенозни бета-рецепторни блокери и Nitrendipin AL трябва да се избягва.

Циметидин може да увеличи концентрацията на нитрендипин в плазмата и да повлияе върху неговия ефект.

Въз основа на проведени експерименти с нифедипин (друг калциев антагонист), може да се очаква, че рифампицин въз основа на своето ензим-индуциращо действие ускорява разграждането на нитрендипин. По този начин може да се намали ефективността на нитрендипин. Едновременното използване на рифампицин по тази причина може да наложи адаптиране на дозирането на нитрендипин, и при необходимост да се назначи допълнително лечение.

Сок от грейпфрут инхибира окислителното разграждане на нитрендипин, което резултира в увеличаване на плазмената концентрация, което пък може да доведе до увеличаване на спадането на кръвното налягане.

Едновременното използване на дигоксин може да доведе до увеличаване концентрацията на плазмения дигоксин. Ето защо трябва да се внимава за симптоми на дигоксиново предозиране и ако е необходимо да се определи концентрацията на дигоксин в плазмата. При необходимост да се намали дозирането на гликозида.

Калциевите антагонисти могат да увеличат негативния инотропен ефект на антиаритмичните лекарства (като напр. амиодарон и хинидин) и да доведат до синусов арест (блокиране) и AV блок.

Ефектът на някои мускулни релаксанти (панкурониев бромид, векурониев бромид) може да се удължи.

Едновременното използване на празоцин може да доведе до засилена хипотония.

4.6. Бременност и кърмене

По време на бременност лечение с Nitrendipin AL не трябва да се провежда, т.к. експериментални проучвания с матернотоксични дозировки показват тератогенен ефект. Липсва опит с използването на лекарството по време на бременност.

Малки количества нитрендипин се екскретират в майчиното мляко. Концентрацията в млякото е еквивалентна на тази в плазмата. Тъй като липсва опит върху възможно въздействие върху кърмачета, кърменето трябва да се преустанови, ако лечението с нитрендипин по време на кърмене е необходимо.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението на високо кръвно налягане с нитрендипин изисква редовен лекарски контрол. Индивидуалните реакции към лекарството могат да намалят способността за активно участие в уличното движение, работа с машини, или работа без сигурна опора. Това важи

в увеличена степен в началото на лечението или при увеличаване на дозирането, смяна на лекарството, както и при едновременно приемане на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Особено в началото на лечението, пациентите често, се оплакват от главоболие, зачервяване на лицето, респективно еритема, но тези оплаквания постепенно отзвучават.

През първата седмица на лечението, дневното количество отделена урина може да се увеличи.

Понякога може да се получи световъртеж, умора или стомашно-чревни смущения (повръщане, чувство на преситеност, диария), главоболие, силен спад на кръвното налягане ("хипотонично циркулационно регулиране"), парестезии, тахикардия, палпитация и едем в долната част на краката, дължащо се на вазодилатация.

Понякога, особено в началото на лечението, пациентите могат да получат ангина пекторис, а при пациенти със съществуваща ангина пекторис да се влоши състоянието им, да се увеличи честотата и продължителността на атаката. Съществуват изолирани съобщения за миокарден инфаркт.

Съществуват редки съобщения за нервни и алергични кожни реакции, включващи пруритус, уртикария, екзантема.

Особено при високо дозиране има редки съобщения за миалгия, тремор и слаби, преходни промени в зрителното възприятие.

При продължително лечение в единични случаи може да се получи гингивална хиперплазия, която преминава след спиране на лекарството.

Много рядко се срещат съобщения, главно при'продължително лечение на пациенти в напреднала възраст, за гинекомастия, която преминава след спиране на лекарството.

Лечението с нитрендипин рядко е свързано с увеличение на специфичните чернодробни ензими (алкална фосфатаза и/или SGOT, SGPT), което отзвучава след преустановяване на лечението.

4.9. Предозиране

а) симптоми на предозиране

Симптомите на предозиране са интензивно зачервяване, главоболие, значително спадане на кръвното налягане (с циркулаторен колапс) и промени в сърдечния ритъм (брадикардия, тахикардия).

б) терапевтични мерки при предозиране

Мерките се фокусират върху елиминиране на лекарството и хемодинамично стабилизиране.

След перорално приемане на предозиращи количества е показана стомашна промивка, евентуално в комбинация с промивка на тънките черва.

При приемане на лаксативи трябва да се има предвид, че калциевите антагонисти инхибират чревните гладки мускули до точката на чревна атония. Хемодиализата е безмислена, т.к. нитрендипин не се диализира, но плазмафереза се препоръчва т.к. нитрендипин се свързва екстензивно с плазмените протеини (високо плазмено свързване) и има относително малък обем на разпределение.

Брадикардията и аритмията трябва да се лекуват симптоматично с атропин и/или орципреналин, а при животозастрашаваща брадикардиялна аритмия е необходим временен пейсмейкър.

Хипотонията, като следствие от кардиогенен шок и артериална вазодилатация, най-добре се лекува чрез прилагане на калций (1-2 грама калциев глюконат интравенозно), допамин (до 25 µg/kg/min), добутамин (15 µg/kg/min), адреналин или норадреналин. Дозирането на тези медикаменти се ориентира единствено в зависимост от получения отговор. Серумната калциева концентрация трябва да се запази под нормалните стойности или леко да се увеличи.

Допълнителни течности или обем-заместващи течности трябва да се въвеждат с внимание и само при хемодинамичен контрол поради риск от застрашаващо сърдечно претоварване.

5. Фармакологични данни.

5.1. Фармакодинамични свойства

Като калциев антагонист нитрендипин блокира трансмембрания приток на калциеви йони през съдовите гладко-мускулни клетки.

Това се проявява по следния начин:

- предпазва от увеличение на потока на калциеви йони в клетките
- инхибира миогенните, калциево-зависими съдови мускулни контракции
- намалява периферната съдова резистентност
- намалява анормално-увеличеното артериално кръвно налягане
- мек натриуретичен ефект, особено в началото на лечението

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием нитрендипин се резорбира до около 80% в стомашно-чревния тракт. Максималната плазмена концентрация се достига след около 1,5-2 часа. Абсолютната бионаличност на нитрендипин е под приблизително 16±6 % поради екстензивния метаболизъм при "първи пасаж". Нитрендипинът не кумулира.

Обемът на разпределение в стабилно състояние (VD_{ss}) след интравенозно приложение е 5.0±1.6 l/kg. Свързването с плазмените протеини варира от 97-99%. Нитрендипин претърпява екстензивна биотрансформация и се разгражда до 5 фармакодинамично слаби (1000 пъти по-слаби от изходното лекарство) метаболити.

Времето на полуживот е 2-24 часа. Поради екстензивната биотрансформация на лекарството и ниския бъбречен клирънс по-малко от 0,1% от дозата нитрендипин се елиминира през бъбреците. След перорално приложение, 35-45% от дозата се екскретира през бъбреците като полярни метаболити през първите 24 часа. Около 77% от

приложената доза се екскретира през бъбреците и приблизително 8% чрез фекалиите в рамките на 96 часа. Общият перорален клирънс на нитрендипин е около 81-87 l/h.

При пациенти с чернодробна недостатъчност бионаличността на нитрендипин се увеличава 2 до 3 пъти, вероятно в резултат от намалената чернодробна екстракция на "първи пасаж" (First pass-ефект). Времето на елиминиране се удължава при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Нитрендипин преминава през плацентата и се екскретира в майчиното мляко.

Нитрендипин не се диализира.

Ако нитрендипин се приеме със сок от грейпфрут, бионаличността на нитрендипин ще се увеличи, поради инхибиране на разграждането му през "първи пасаж" (First pass-метаболизъм).

Биоеквивалентност

Nitrendipin AL 10

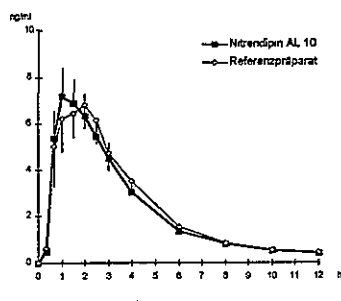
Нитрендипин АЛ 10

През 1991 е проведено проучване за биоеквивалентност върху 18 здрави доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [ng/ml]	8.05±5.24	9.61±6.41
Време на максимална серумна концентрацията t_{max} [h]	1.18±0.40	1.74±0.85
Повърхност на пика на серумната концентрация/време (AUC_{0-4} (ng/ml x h) [ng/ml x h]	28.33±17.35	30.14±16.65

Mean ± 2 SDs

Средна плазмена концентрация – диаграма на временен профил към референтен продукт:



Nitrendipin AL 20

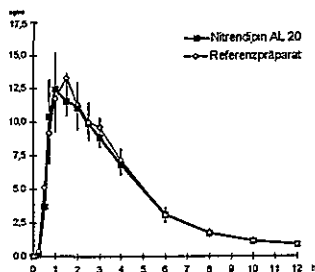
Нитрендипин АЛ 20

През 1991 е проведено проучване за биоеквивалентност върху 22 здрави доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [ng/ml]	15.10±13.52	17.75±14.57
Време на максимална серумна концентрацията t_{max} [h]	1.51±0.71	1.56±0.81
Повърхност на пика на серумната концентрация/време ($AUC_{0-\infty}$) [ng/ml x h]	54.54±41.27	56.53±38.25

Mean ± 2 SDs

Средна плазмена концентрация – диаграма на временен профил към референтен продукт:



5.3. Предклинични данни за безопасност

а) остра токсичност

След еднократен перорален прием при плъхове и зайци нитрендипин показва ниска токсичност ($LD_{50} \geq 2,500$ mg/kg).

Кучетата показват по-висока чувствителност ($LD_{50} \geq 100$ mg/kg).

б) хронична токсичност

Проучвания, проведени върху плъхове показват, че нитрендипин, приеман в продължение на 3 месеца в дози до 100 mg/kg, не показва токсичен ефект.

в) Мутагенеза и туморогенен потенциал

При различни ин витро и ин vivo проучвания нитрендипин не показва мутагенен ефект. При проучвания, проведени върху плъхове в период от две години (използвайки дози до 125 mg/kg) и върху мишки за 21 месеца (използвайки дози до 100 mg/kg), не са установени данни за канцерогенен ефект.

г) репродуктивна токсичност

Проучване за репродуктивна токсичност при плъхове с дневни дози до 10 mg/kg т. тегло пер ос не показва токсичен ефект върху фертилността или перинаталното или постнатално развитие. Проучвания върху маймуни за ембриотоксичност показват, че при определено токсични за майката дози от 100 mg/kg т. тегло се получават дефекти в областта на фалангите на плода.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества и техните количества

Nitrendipin AL 10 Нитрендипин АЛ 10

Microcrystalline cellulose	47,00 mg
Glycerol	0,16 mg
Magnesium stearate	1,16 mg
Maize starch	25,00 mg
D-mannitol	25,00 mg
Povidone	10,00 mg
Hydroxypropyl methylcellulose	2,23 mg
Polysorbate 80	1,06 mg
Sucrose	0,32 mg
Colloidale anhydrous silica	1,00 mg
Colorants E 171, E 172	0,57 mg

Nitrendipin AL 20 Нитрендипин АЛ 20

Microcrystalline cellulose	32,50 mg
Glycerol	0,16 mg
Magnesium stearate	1,16 mg
Maize starch	25,00 mg
D-mannitol	25,00 mg
Povidone	14,00 mg
Hydroxypropyl methylcellulose	2,23 mg
Polysorbate 80	1,56 mg
Sucrose	0,32 mg
Colloidale anhydrous silica	1,80 mg
Colorants E 171, E 172	0,57 mg

Информация за диабетици: Всяка филмирана таблетка Nitrendipin AL 10/20 съдържа въглехидрати, еквивалентни на по-малко от 0,01 карбохидратни обменни единици.

6.2. Физико-химични несъвместимости

До момента не са познати.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 4 години.

След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече.

6.4. Специални условия на съхранение

Да се пази от светлина!

6.5. Данни за опаковката.

Nitrendipin AL 10 Нитрендипин АЛ 10

Оригинална опаковка от 20 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки

Nitrendipin AL 20 Нитрендипин АЛ 20

Оригинална опаковка от 20 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 50 филмирани таблетки

Оригинална опаковка от 100 филмирани таблетки

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

E-mail: info@aliud.de

Internet: <http://www.aliud.de>

8. Регистрационен №

9. Дата на актуализация на текста

юли 2000