

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Corinfar® 20 retard 20 mg prolonged release tablets

Коринфар® 20 ретард 20 mg таблетки с удължено освобождаване

ОДОБРЕНО!

ДАТА R-7170/01.06.09

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа като лекарствено вещество 20 mg нифедипин (nifedipine).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1. Терапевтични показания**

За лечение на:

- ◆ хронична стабилна стенокардия (в комбинация с β -блокери, ако артериалното налягане и пулсът го позволяват);
- ◆ вазоспастична ангина (ангина на Prinzmetal, вариантна ангина);
- ◆ есенциална хипертония.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката се определя строго индивидуално според тежестта на заболяването и реакцията на пациента към лечението.

В зависимост от съответната картина на заболяването подходящата доза се достига постепенно, като се започва с по-ниски начални дози. Пациенти с нарушена чернодробна функция трябва да се наблюдават внимателно, съответно, ако е необходимо може да се намали дозата.

Пациенти с налични тежки цереброваскуларни заболявания трябва да се лекуват с по-ниски дози.

В общи линии важат следните препоръки за дозировка при възрастни:

1. Стабилна стенокардия

Лечението се провежда със средна дневна доза от 2 пъти дневно по 20 mg (2 пъти дневно по 1 таблетка с удължено освобождаване).

2. Вазоспастична ангина (ангина на Prinzmetal, вариантна ангина)

Лечението се провежда със средна дневна доза от 2 пъти дневно по 20 mg (2 пъти дневно по 1 таблетка с удължено освобождаване).

Ако се налага по-висока дозировка, то е възможно постепенно повишаване на дневната доза до максимум 2 пъти дневно по 40 mg (2 пъти по 2 таблетки с удължено освобождаване).

3. Есенциална хипертония

Лечението се провежда със средна дневна доза от 2 пъти дневно по 20 mg (2 пъти дневно по 1 таблетка с удължено освобождаване).

Ако се налага по-висока дозировка, то е възможно постепенно повишаване на дневната доза до максимум 2 пъти дневно по 40 mg (2 пъти по 2 таблетки с удължено освобождаване).

Максималната дневна доза не трябва да превишава 80 mg (4 таблетки с удължено освобождаване).



Коринфар® 20 ретард се приема обикновено след хранене, без да се съдвква, с достатъчно количество течност.

Приемът по време на хранене води до забавена, но не намалена резорбция на лекарството.

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.

Поради „Rebound“ ефект, терапията, особено ако е била продължителна и/или е била провеждана с високи дози, трябва да се прекъсне с постепенна редукция на дозата.

Таблетките с удължено освобождаване не бива да се делят, тъй като по този начин се нарушава защитата от светлина, която се осигурява от лаковото покритие.

4.3. Противопоказания

- ◆ кардиоваскуларен шок;
- ◆ високостепенна аортна стеноза;
- ◆ нестабилна ангина пекторис;
- ◆ остър инфаркт на миокарда (в рамките на първите 4 седмици);
- ◆ установена свръхчувствителност към лекарственото вещество нифедипин или някоя от останалите съставки на продукта;
- ◆ при бременност и кърмене;
- ◆ едновременно с рифампицин (лекарство за лечение на туберкулоза).

Предпазливост е необходима при изразено ниско кръвно налягане (тежка хипотония със систолична стойност под 90 mmHg), а също и при декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Необходима е предпазливост при пациенти на хемодиализа със злокачествена хипертония и хиповолемия, тъй като чрез вазодилатация може да се достигне до значително понижение на кръвното налягане.

4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При едновременна употреба на нифедипин и на β -блокери е необходимо внимателно наблюдение на пациентите, поради възможно силно спадане на кръвното налягане; също така понякога може да се наблюдава и поява на сърдечна недостатъчност.

Нифедипин може да забави излъчването на сърдечния гликозид дигоксин. При едновременно лечение с двата лекарствени продукта може да се стигне до повишено ниво на дигоксина, с което да се усилят действието и нежеланите лекарствени реакции на сърдечния гликозид.

Лекарството не е индицирано като монотерапия при болни с конгестивна сърдечна недостатъчност с оточен синдром.

Необходима е предпазливост при пациенти на диализа със злокачествена хипертония и необратимо увреждане на бъбречната функция, тъй като чрез предизвиканата вазодилатация може да се стигне до значително спадане на кръвното налягане.

Пациентите с ограничена чернодробна функция трябва да се наблюдават внимателно, съотв. може да се наложи намаляване на дозировката.

Този лекарствен продукт съдържа лактоза и не трябва да се прилага при пациентите с редки вродени заболявания като галактозна непоносимост, лактазна недостатъчност или глюкозо-галактозна малабсорбция.

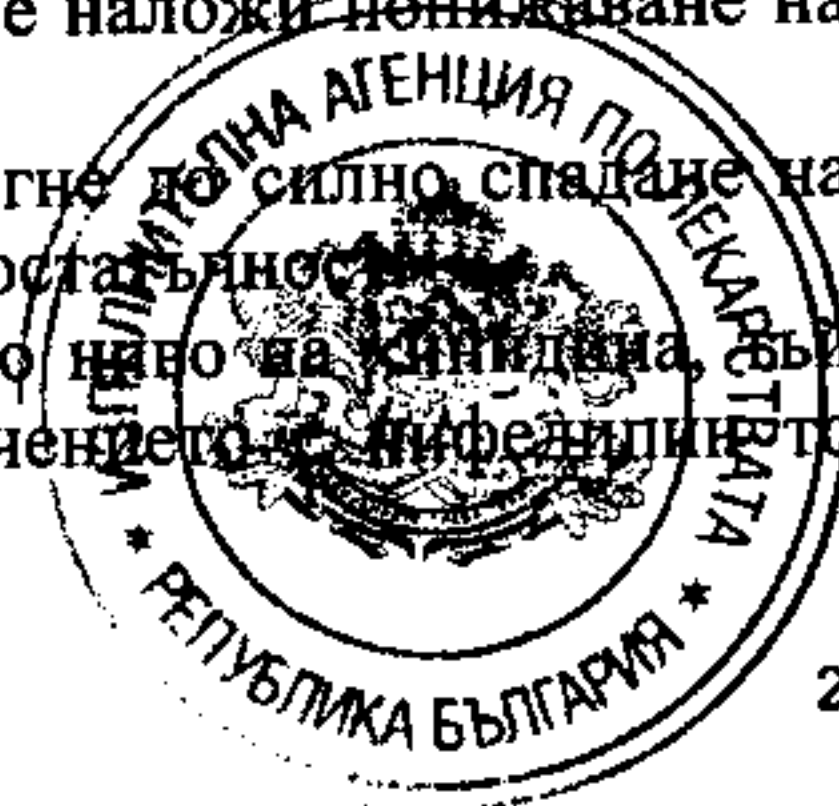
4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Понижаващото кръвното налягане действие на нифедипин може да се усили чрез едновременния прием на други понижаващи кръвното налягане лекарствени продукти, както и на трициклически антидепресанти. При комбиниране с нитрати се усилва действието върху кръвното налягане и сърдечната честота.

Дилтиазем понижава разграждането на нифедипина и по тази причина, пациенти, лекувани едновременно и с двете лекарства трябва да бъдат наблюдавани. Може да се наложи понижаване на дозата на нифедипина.

При едновременна употреба на нифедипин и на β -блокери може да се стигне до силно спадане на кръвното налягане; също така понякога може да се предизвика сърдечна недостатъчност.

При комбинирана терапия с хинидин се препоръчва контрол на плазменото ниво на хинидина, тъй като то в единични случаи се понижава, респ. след прекратяване на лечението с нифедипин то значително може да се повиши.



Чрез нифедипин може да се повиши нивото на дигоксина и теофилина в плазмата и се налага те също да се контролират.

Симетидин и в по-малка степен ранитидин могат да повишат плазменото ниво на нифедипин и с това да усилят действието му.

Поради ензимно-индуциращия си ефект рифампицин ускорява разграждането на Коринфар® 20 ретард и по тази причина не бива да се прилагат едновременно, тъй като няма да се постигнат ефективни плазмени концентрации на нифедипин.

Коринфар® 20 ретард понижава степента на елиминиране на винкрестин, което може да доведе до увеличен риск от нежелани реакции. По тази причина трябва да се обмисли редуциране на дозата на винкрестин.

Едновременното приложение на цефалоспоринови антибиотици и Коринфар® 20 ретард води до повишаване на бионаличността на цефалоспорина до 70%.

Сокът от грейпфрут инхибира окислителното разграждане на нифедипин. За да се предотвратят повишени плазмени нива на нифедипин, Коринфар® 20 ретард не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

4.6. Бременност и кърмене

Поради това че резултатите от проведени експериментални изследвания са доказали увреждане на плода (аномалии), нифедипинът не трябва да се приема по време на бременността. Липсва достатъчен опит при приложението му по време на бременност при хора. В случай, че по време на лечението с нифедипин се установи бременност, то след консултация с лекар терапията трябва да бъде променена. Нифедипин преминава в майчиното мляко. Тъй като липсват достатъчно данни за възможното му действие върху кърмачета, трябва да се спре кърменето, ако през това време лечението с нифедипин е наложително.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението с това лекарство трябва да се осъществява под постоянен лекарски контрол. Чрез индивидуално проявяващи се различни реакции може така да се промени възможността за реагиране, че да повлияе способността за активно участие в уличното движение, за обслужването на машини или за работа без сигурна опора. Това важи в по-голяма степен в началото на лечението, при повишаване на дозировката или смяна на лекарството, както и при едновременната употреба на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Предимно в началото на лечението може да се появят често, в повечето случаи с преходен характер, главоболие, зачервяване на лицето, респ. на кожата с чувство за затопляне (еритема, еритромелалгия). Понякога може да се появят замаяност, палпитации, тахикардия, понижаване на кръвното налягане под нормата (хипотонична реакция на кръвообращението), отоци на подбедрицата, вследствие на вазодилатацията, както и световъртеж, умора и парестезии.

В редки случаи нифедипин може да предизвика стомашно-чревни нарушения като гадене, чувство за пълнота в корема и диария.

Също така в редки случаи се наблюдават кожни реакции на свръхчувствителност като пруритус, уртикария, екзантема.

При приема на нифедипин са описани редки случаи на промени в кръвната картина като анемия, левкопения, тромбоцитопения, тромбоцитопенична пурпура.

След продължителна терапия в много редки случаи може да се появят изменения във венците (хиперплазия на гингивата), които обаче изцяло отзвучават след прекратяване приема на лекарството.

В единични случаи се наблюдават смущения в чернодробните функции (интрахепатална холестаза, покачване на трансаминазите), агранулоцитоза, пурпура, ексфолиативен дерматит, фотодерматит, синкоп, както и анафилактични реакции, които изчезват при прекратяване на терапията.

Рядко, преди всичко при по-възрастни пациенти, след дълготраен прием на лекарството се наблюдава гинекомастия, която е обратима във всички досега наблюдавани случаи след прекратяване приема.

В единични случаи е възможна хипергликемия. В това отношение трябва да се внимава при пациенти с Diabetes mellitus.

Особено при приема на високи дози в единични случаи е възможна появата на мускулни болки, тремор, както и на слаби бързопреходни зрителни смущения.



В началото на лечението е възможна появата на синкоп в резултат от понижаването на кръвното налягане.

Понякога особено в началото на лечението може да се стигне до проявата на случаи на ангина пекторис, респ. при пациенти, страдащи от ангина пекторис, до повишаване честотата, продължителността и тежестта на протичане на заболяването. В единични случаи е описан сърдечен инфаркт.

При бъбречна недостатъчност нифедипинът може да доведе до влошаване на функцията на бъбреците, което има преходен характер.

В първите седмици на лечението може да се стигне до по-често отделяне на урина.

4.9. Предозиране

Симптоми на интоксикация

При тежко отравяне с нифедипин се наблюдават следните симптоми:

замъгляване на съзнанието до кома, спадане на кръвното налягане, тахикардия/ брадикардия, хипергликемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен оток.

Терапия на интоксикация

Терапевтично преди всичко трябва да се елиминира интоксикацията и да се възстанови стабилното състояние на сърдечно-съдовата система.

След орален прием трябва да се направи стомашна промивка, евентуално в комбинация с промивка на тънките черва.

Особено при отравяне с лекарствени продукти със забавено освобождаване трябва да се цели по възможност пълно елиминиране, включително и от тънките черва, за да се намали неизбежната последваща резорбция на лекарственото вещество.

При прием на лаксативни лекарства трябва да се има пред вид подтискането на чревната мускулатура до атония на червата, предизвикано от калциевите антагонисти.

Хемодиализа е безсмислено да се прави, поради това че нифедипинът не се излъчва с урината, обаче се препоръчва плазмафереза (висока степен на свързване с плазмените протеини, относително ниски обеми на разпределение).

Брадикардията се лекува симптоматично с атропин и/или бета-симпатикомиметици, но при животозастрашаваща форма на брадикардия се налага временно прилагане на пейсмейкър.

Хипотонията като следствие от кардиогенен шок и артериална вазодилатация се лекува с калций (1-2 g калциев глюконат интравенозно), допамин (до 25 µg/kg/min), добутамин (до 15 µg/kg/min), адреналин, респ. норадреналин. Дозировката на тези лекарства се определя индивидуално, съобразно желаното действие.

Плазменото ниво на калция трябва да се поддържа в границите на нормата до леко завишено.

Допълнителното приемане на течности или обемни заместители трябва да става под хемодинамичен контрол, поради заплашващото сърдечно претоварване.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ-СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Нифедипин е калциев антагонист от групата на 1,4-дихидропиридините. Тези калциеви антагонисти реагират по строго специфичен начин с волтажно зависимите калциеви канали и потиска потока на калциевите йони през калциевите канали от L-тип. Касае се за намаляване на интрацелуларната концентрация на калция.

Нифедипин действа преди всичко на гладкомускулните клетки на коронарните артерии и на периферните артерии и артериоли. Този ефект предизвиква вазодилатация. В терапевтични дози нифедипин практически няма директно действие върху миокарда.

В сърцето нифедипин намалява мускулния тонус на коронарните артерии, при което те се разширяват и с това се подобрява оросяването. Едновременно с това вследствие на артериалната вазодилатация нифедипин намалява периферното съдово съпротивление (следнатоварване на сърцето).

В началото на лечението с нифедипин рефлекторно може да се предизвика повишаване на сърдечната честота и на минутния сърдечен обем. Това повишение обаче не е достатъчно, за да компенсира вазодилатацията и поради тази причина кръвното налягане намалява.

При продължителна терапия с нифедипин първоначално повишеният сърдечен минутен обем се връща до изходната стойност. Понижаването на кръвното налягане се наблюдава особено отчетливо при хипертоници.

5.2. Фармакокинетични свойства

След перорален прием на празен стомах лекарственото вещество нифедипин бързо и почти напълно се резорбира, като степента на резорбция е 90-100%. Нифедипин се подлага на „First-pass-Effect“ в черния дроб, така че след перорален прием на нифедипин системната наличност е 50-70%. Максималната плазмена, респ. серумна концентрация се достига при прием на нифедипин-съдържащ разтвор след около 15 минути, а при прием на лекарствени форми с обикновено освобождаване след 30-85 минути.

Нифедипин се свързва с плазмените протеини (албумин) между 95-98%. Средният обем на разпределение V_{ss} е от 0,77 до 1,12 l/kg.

Нифедипин се метаболизира почти напълно в черния дроб по окислителни и хидролитични пътища. Получените метаболити не показват фармакодинамична активност.

Малка част от непроменената субстанция и нейният метаболит М-1 се излъчват ренално (<0,1% от приетата доза). Около 50% от количеството на полярните метаболити М-2 и М-3 се откриват частично конюгирани в урината, от където се елиминират в рамките на 24 часа. Остатъкът се излъчва чрез екскрементите.

Елиминационният полуживот на таблетките с удължено освобождаване е 1,7 – 3,4 часа.

Няма съобщения за кумулиране на субстанцията при продължителна терапия при обичайната дозировка.

При намалена чернодробна функция се стига до значително удължаване на елиминационния полуживот и до намаляване на общия клирънс. Трябва да се предприеме съответно намаляване на дозата.

Бионаличност:

Проведено през 1996 г. сравнително изследване за бионаличност на лекарствения продукт (multiple-dose) при 24 пациента, след прием съответно на 2 пъти по 20 mg нифедипин дневно в steady state показва следните стойности в сравнение с референтен препарат:

Интервал на дозиране 0-17 часа:

	Коринфар® 20 ретард	Референтен лекарствен продукт
Максимална плазмена концентрация $C_{max,0-12}$ (ng/ml)	28,3 ± 11,1	24,8 ± 13,0
Време за достигане на макс. плазмена концентрация $t_{max,0-12}$ (h)	2,5 ± 1,4	2,7 ± 1,8
Площ под кривата концентрация-време AUC_{0-12} в ng/ml.h	169,0 ± 70,7	161,3 ± 88,2

Данните са дадени като средни стойности и като стандартно отклонение.

Интервал на дозиране 12-24 часа:

	Коринфар® 20 ретард	Референтен лекарствен продукт
Максимална плазмена концентрация $C_{max,12-24}$ (ng/ml)	35,0 ± 14,5	38,6 ± 16,1
Време за достигане на макс. плазмена концентрация $t_{max,12-24}$ (h)	2,8 ± 1,7	2,8 ± 1,7
Площ под кривата концентрация-време AUC_{12-24} в ng/ml.h	204,8 ± 102,4	197,9 ± 102,4

Данните са дадени като средни стойности и като стандартно отклонение.



Интервал на дозиране 0-24 часа:

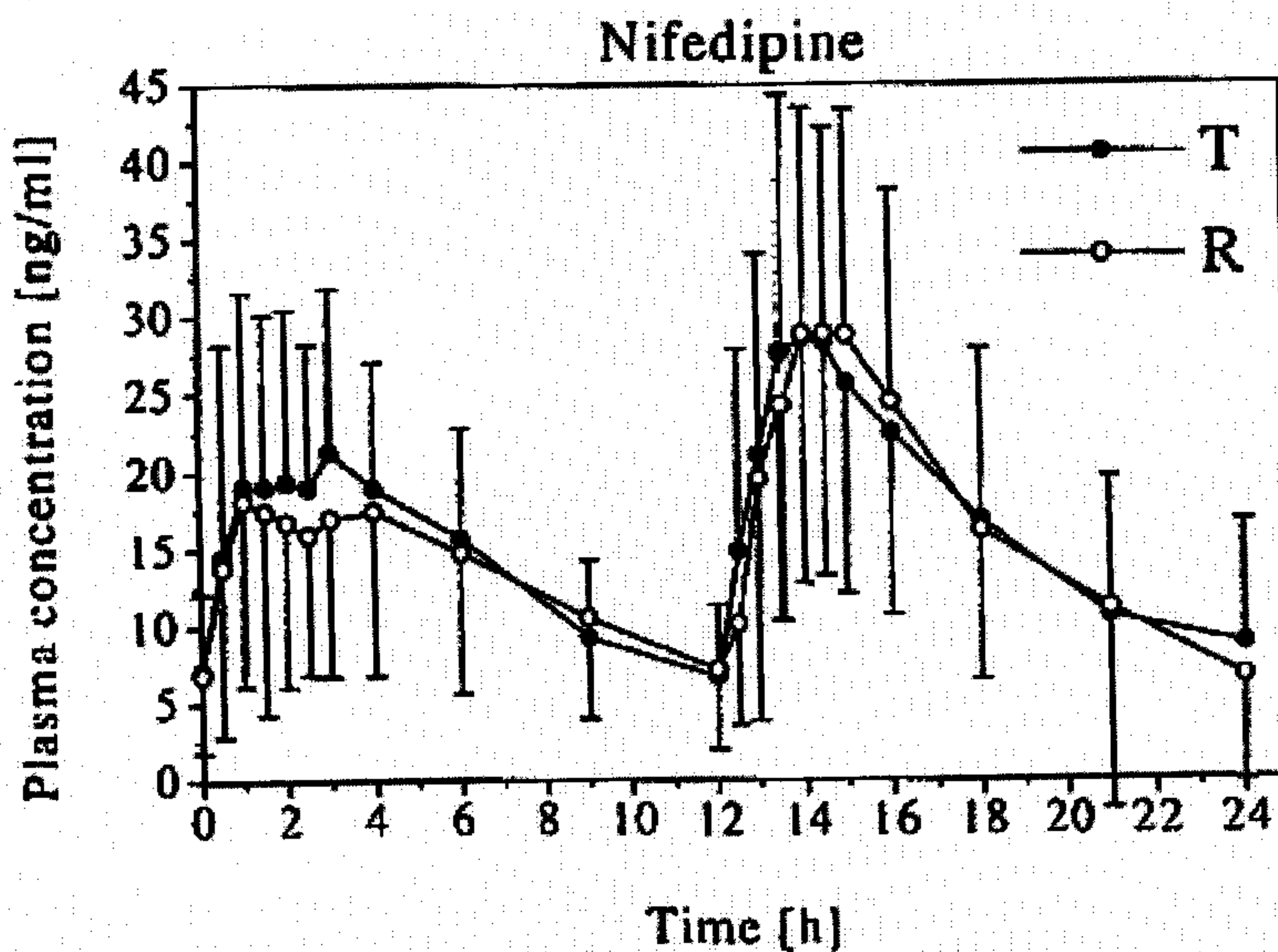
	Коринфар® 20 ретард	Референтен лекарствен продукт
Средна плазмена концентрация в steady state $c_{av,0-24}$ (ng/ml)	$15,6 \pm 7,0$	$15,0 \pm 7,3$
Площ под кривата концентрация-време AUC_{0-24} в ng/ml.h	$373,8 \pm 167,0$	$359,1 \pm 176,0$

Данните са дадени като средни стойности и като стандартно отклонение.

Диаграма концентрация-време на средните стойности на плазменото ниво в сравнение с референтен лекарствен продукт:

T = тестван лекарствен продукт, Коринфар® 20 ретард

R = референтен лекарствен продукт



5.3. Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проведени са изследвания за остра токсичност върху различни животински видове. Те не са показали особена чувствителност.

Хронична токсичност

Изследванията при плъхове и кучета не показват токсично действие на нифедипин.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

In-vivo и *in-vitro* изследванията са дали изцяло негативни резултати, така че мутагенно действие при хора може напълно да се изключи. Продължителните изследвания (2 години) при плъхове не са дали никакво доказателство за канцерогенен ефект на нифедипин.

Токсичност върху репродуктивната система

Експериментални студии, които са били проведени с три животински вида, са дали при два от тях доказателства за тератогенен ефект (цепната небце, кардио-васкуларни аномалии).

Няма достатъчен опит от приложението на лекарството при хора в първите шест месеца от бременността. В малък брой от случаите се съобщава за приложение на нифедипин без неблагоприятни последици през последните три месеца от бременността.

Нифедипин има токолитично действие.

Нифедипин преминава в майчиното мляко. За приложението му по време на кърмене липсва достатъчно опит.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Всяка таблетка съдържа:

в ядрото:

лактоза монохидрат	31,60 mg
магнезиев стеарат	0,60 mg
картофено нишесте	31,40 mg
микрокристална целулоза	31,00 mg
поливидон К 25	5,40 mg

във филмовото покритие:

метилхидроксипропилцелулоза	5,188 mg
макрогол 6000	0,861 mg
макрогол 35000	0,393 mg
хинолиново жълто (Е 104)	0,143 mg
титанов диоксид (Е 171)	1,377 mg
талк	1,038 mg

6.2. Несъвместимости

Досега няма известни

6.3. Срок на годност

3 години.

Да не се използва след датата, отбелязана на опаковката!

6.4. Специални условия за съхранение

Да се пази от действието на светлината.

6.5. Данни за опаковката

За големина на опаковката 30 таблетки с удължено освобождаване:

3 блистера със съответно по 10 таблетки с удължено освобождаване, състоящи се от:

- ◆ фолио за основа от PVC-Н, червено;
- ◆ покривно фолио, алуминиево, отпечатано в червено;
- ◆ картонена кутия за три блистера, с печатни надписи;
- ◆ листовка за пациента.





За големина на опаковката 50 респ. 100 таблетки с удължено освобождаване:

- ◆ Флакон от кафяво тръбно стъкло – 15 мл, респ. 30 мл, с бяла полиетиленова (ниска плътност) капачка.
- ◆ етикет;
- ◆ картонена кутия, с печатни надписи;
- ◆ листовка за пациента.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AWD.pharma GmbH & Co. KG
Wasastrasse 50, 01445 Radebeul
Германия
телефон: 0049-351-834-0
факс: 0049-351-834-2199

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

П-12088/30.12.2005 г.

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 25.07.2000 г.

Дата на последно подновяване: 30.12.2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Януари 2009 г.

