

05.09.2002г.

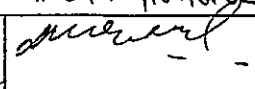
Фармацевтичен производител:	ALIOD PHARMA
-----------------------------	--------------

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)

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6177/18.10.02	
626 08.10.2002	

2. Количествен и качествен състав
Лекарствено вещество: Nitrendipine
Nitrendipin AL 10 Нитрендипин АЛ 10
1 филмирана таблетка съдържа 10 mg Nitrendipine

Nitrendipin AL 20 Нитрендипин АЛ 20
1 филмирана таблетка съдържа 20 mg Nitrendipine

3. Лекарствена форма
Филмирани таблетки

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 NitrendipinAL 10 (сутрин и вечер),
респективно един път дневно (сутрин) по една филмирана таблетка NitrendipinAL 20
(съответстващо на 20 mg). Ако спадането на кръвното налягане е неадекватно, дневната
доза може постепенно да се повиши до 2 филмирани таблетки NitrendipinAL 10 два пъти
на ден или 1 филмирана таблетка NitrendipinAL 20 два пъти на ден (еквивалентно на 40
mg Nitrendipine/ден).

Максималната дневна доза е 40 mg Nitrendipine на ден.

При пациенти с хронични чернодробни заболявания, особено при пациенти в напреднала
възраст може разграждането на лекарството да се забави, което да резултира в нежелано
силно спадане на кръвното налягане. Дозирането при тези пациенти по тази причина
трябва да започне в началото с 1 филмирана таблетка Nitrendipin AL 10, (съответстващо на



10 mg Nitrendipine), придружено от чест контрол на кръвното налягане. Ако кръвното налягане спадне твърде силно, е необходимо лекарството да бъде заменено с друго, по-подходящо.

Начин на приложение и продължителност на лечението

Филмираните таблетки трябва да се приемат цели, 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").

Продължителността на лечението ще реши лекуващия лекар.

4.3. Противопоказания

Nitrendipine не трябва да се използва в следните случаи:

- установена вече свръхчувствителност към нитрендипин, други 1-4-дихидропиридин калциеви антагонисти или към някое от помощните вещества на лекарствения продукт.
- кардиоваскуларен шок
- висока степен на аортна или субаортна стеноза
- остър миокарден инфаркт (през първите 4 седмици)
- нестабилна ангина пекторис
- изразена хипотония (систолично налягане под 90 mm Hg)
- бременност и кърмене

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Особено внимателно лекарско наблюдение е необходимо при конгестивна сърдечна недостатъчност.

Едновременното интравенозно прилагане на бета рецепторни блокери и Nitrendipin AL 10 трябва да се избягва.

Безопасност и ефикасност при деца не е установена.

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

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Ефектът на намаляване на кръвното налягане на Nitrendipine може да се увеличи от други антихипертонични лекарства, както и от трициклични антидепресанти и невролептици, което води до риск от ортостатична хипотония.

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.

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



Въз основа на опита 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 дозата 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 да се определи концентрацията на дигоксин в плазмата. Ако е необходимо да се намали дозата на гликозида.

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

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

Едновременното използване на празозин може да доведе до засилена хопотония.

4.6. Бременност и кърмене

По време на бременност лечение с Nitrendipin AL не трябва да се провежда, т.к. експериментални проучвания с матернатоксични 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 за 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 дозата, 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 (гадене, повръщане, чувство на преситеност, диария), главоболие, силен спад на кръвното



налягане ("хипотонична циркулаторна регулация"), парестезии, тахикардия, палпитация и едем в долната част на краката, дължащ се на вазодилатация.

Понякога, особено в началото на лечението, пациентите могат да развият ангина пекторис или да се влоши състоянието, да се увеличи честотата и продължителността на атаката при предварително съществуваща ангина пекторис. Съществуват изолирани съобщения за миокарден инфаркт.

Съществуват редки съобщения за нервност и алергични кожни реакции, включващи пруритус, уртикария, екзантем.

Особено при високи дози има редки съобщения за мialгия, тремор и слаби, отзвучаващи промени във визуалното възприятие.

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

Много рядко се срещат съобщения, главно при пациенти в напреднала възраст, при продължително лечение 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 колапс на кръвообращението) и промени в сърдечния ритъм (брадикардия и тахикардия).

б) терапевтични мерки при предозиране

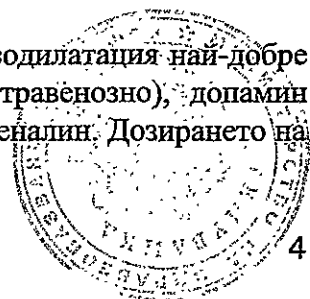
Мерките се фокусират върху елиминиране на лекарството и хемодинамично стабилизиране.

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

При даване на лаксативи, трябва да се има предвид, че калциевите антагонисти инхибират чревната мускулатура до степен 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 и има относително малък обем на разпределение.

Брадикардията трябва да се лекува симптоматично с атропин и/или орципреналин, а при животозастрашаваща брадиаритмия 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 лекарства се ориентира единствено в зависимост от получения отговор. Серумната калциева концентрация трябва да се поддържа около горната граница на нормата.

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 васкуларните гладки мускулни клетки.

Това води до следните ефекти:

- предпазване от увеличение на потока на калциеви йони в клетките
- инхибиране на миогенните, калциевозависими съдови мускулни контракции
- намаляване на периферната васкуларна резистентност
- намаляване на анормално увеличеното артериално кръвно налягане
- слабо изразен 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 (steady state) (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 полуелиминиране е 2-24 часа. Поради екстензивната биотрансформация на лекарството и ниския бъбречен клиранс 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 клиранс 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 намаления ефект на първи пасаж през черния дроб. 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-mетаболизъм).

Биоеквивалентност
Nitrendipin AL 10

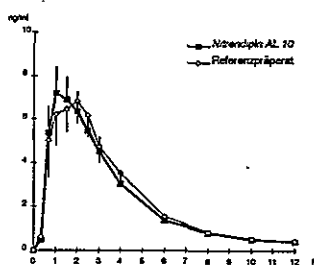
Нитрендипин АЛ 10

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 концентрация t_{max} [h]	1.18 ± 0.40	1.74 ± 0.85
Площ под кривата плазмена концентрация/време ($AUC_{0-\infty}$) [ng/ml x h]	28.33 ± 17.35	30.14 ± 16.65

Mean ± 2 SDs

Сравнение на кривите средна плазмена концентрация/време (AUC) на тестов и референтен продукт:



Nitrendipin AL 20

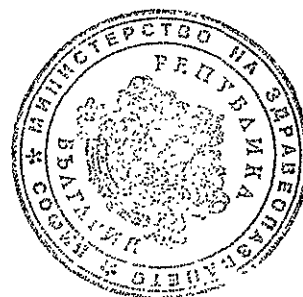
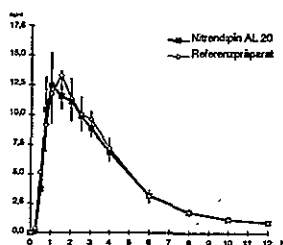
Нитрендипин АЛ 20

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 концентрация t_{max} [h]	1.51 ± 0.71	1.56 ± 0.81
Площ под кривата плазмена концентрация/време ($AUC_{0-\infty}$) [ng/ml x h]	54.54 ± 41.27	56.53 ± 38.25

Mean ± 2 SDs

Сравнение на кривите средна плазмена концентрация/време (AUC) на тестов и референтен продукт:



5.3. Предклинични данни за безопасност

а) остра токсичност

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

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

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 е установен 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 определено токсични за майката дози от 100 mg/kg т. тегло предизвикват 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

Nitrendipin AL 20 Нитрендипин АЛ 20

Microcrystalline cellulose, Glycerol, Magnesium stearate, Maize starch, D-manitol, Povidone, Hydroxypropyl methylcellulose, Polysorbate 80, Sucrose, Coloidal anhydrous silica, Colorants E 171, E 172 - Микрокристална целулоза, глицерол, магнезиев стеарат, царевично нишесте, Д-манитол, повидон, хидроксипропил метилцелулоза, полисорбат 80, захароза, високодисперсен силициев диоксид, оцветители E 171, E172.

6.2. Физико-химични несъвместимости

До момента не са познати.

6.3. Срок на годност

Срокът на годност е 4 години.

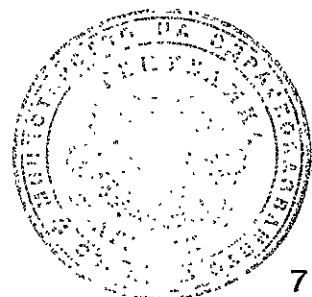
След изтичане на срока на годност, показан на опаковката, лекарството не трябва да се използва повече.

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

Tel. ++49-7333-96510

Fax ++49-7333-21499

E-mail: info@aliud.de

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

8. Регистрационен №

9. Дата на първо разрешаване за употреба

10. Дата на актуализация на текста
юли 2000

