

Фармацевтичен производител:

ALJUD PHARMA

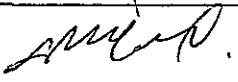
Nifedipin AL
Нифедипин АЛ

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА NIFEDIPIN AL

SPC

1. Име на лекарствения продукт
Nifedipin AL T 20 retard
Нифедипин АЛ Т 20 ретард

Лекарствено вещество: Nifedipine

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 17257/08.05.03г.	
633/11.02.03	

2. Количествен и качествен състав

Nifedipin AL T 20 retard - Нифедипин АЛ Т 20 ретард

Всяка таблетка с модифицирано освобождаване съдържа: Nifedipine 20 mg

3. Лекарствена форма

Таблетки с модифицирано освобождаване
По лекарско предписание

4. Клинични данни

4.1. Показания

За лечение на хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при физическо натоварване и психическо напрежение) и есенциална хипертония.

4.2. Дозирание и начин на употреба

Дозирането на Nifedipin AL T 20 retard се извършва индивидуално според вида и тежестта на заболяването и повлияването на пациента.

В зависимост от клиничната картина дозирането трябва да се извърши внимателно, като се започне с ниски дози.

Пациенти с чернодробна недостатъчност трябва да са под лекарски контрол, тъй като може да се наложи намаляване на дозата.

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

Възрастни:

- хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при физическо натоварване и психическо напрежение) - 20 mg нифедипин два пъти дневно (еквивалентно на 1 ретард таблетка Nifedipin AL T 20 retard два пъти дневно).
- есенциална хипертония - по правило препоръчителната доза е 20 mg нифедипин два пъти дневно; дозата може да се увеличи до 40 mg нифедипин два пъти дневно.

Начин и продължителност на лечението

Таблетките с модифицирано освобождаване се приемат перорално с достатъчно количество течност след хранене, най добре сутрин и вечер, ако е възможно по едно и също време.

Едновременното приемане с храна може да забави, но не и да намали абсорбцията.

Лечението с Nifedipin AL T 20 retard трябва да се спира постепенно, особено при високо дозиране.

Таблетките с модифицирано освобождаване не трябва да се разделят, тъй като ще се повреди филмовата обвивка, която ги предпазва от светлина.

4.3. Противопоказания

Нифедипин е противопоказан при пациенти с:

- кардиоваскуларен шок
- високостепенна аортна стеноза
- нестабилна ангина пекторис
- остър инфаркт на миокарда (през първите 4 седмици)
- едновременно използване на рифампицин (срещу туберкулоза)
- свръхчувствителност към нифедипин или към някоя от съставките на лекарството
- бременност и кърмене

4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба.

Внимателно лекарско наблюдение се изисква при пациенти с:

- хипотония (систолично кръвно налягане по-ниско от 90 mmHg)
- декомпенсирана сърдечна недостатъчност

При пациенти на диализа с малигна хипертония и хиповолемия е необходимо специално внимание, тъй като е възможно кръвното налягане рязко да се понижи в резултат на вазодилатацията.

При позитивна преценка на съотношението полза/риск при пациенти със стабилна ангина пекторис е препоръчително комбинирането на нифедипин с бета блокери.

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Антихипертензивният ефект на нифедипин може да се увеличи от други антихипертензивни лекарства, както и от трициклични антидепресанти. Едновременното приемане на нифедипин и нитрати повлиява ефекта върху кръвното налягане и честотата на сърдечния пулс.

Дилтиазем намалява метаболизма на нифедипин. Пациенти, приемащи едновременно дилтиазем и нифедипин, трябва да се наблюдават внимателно. Възможно е да се наложи редуциране на дозата на нифедипин.

Едновременното използване на нифедипин и бета-рецепторни блокери изисква внимателен контрол на пациентите, тъй като тази комбинация може да доведе до рязко спадане на кръвното налягане, а понякога и до сърдечна недостатъчност.

Съществуват отделни съобщения за понижаване на плазмените стойности на хинидин в резултат от приемане на нифедипин или след спиране на нифедипин - увеличаване на

плазмените стойности на хинидин, поради което при комбинирано лечение е необходим контрол на плазмените стойности на хинидин.

Нифедипин може да увеличи концентрацията на плазмения дигоксин и теофилин, поради което се препоръчва техният контрол.

Циметидин може да увеличи концентрацията на нифедипин в плазмата и по този начин да усилва действието му.

Рифампицин, поради неговата ензим-индуцираща активност, увеличава биотрансформацията на нифедипин. Рифампицин не трябва да се използва заедно с нифедипин, т.к. няма да се достигне необходимата ефективна концентрация на нифедипин в кръвта при тази комбинация.

Нифедипин намалява екскрецията на винкристин и по тази причина може да увеличи неговите нежелани лекарствени реакции. Трябва дозите на винкристин да се намалят при такава комбинация.

Едновременното използване на цефалоспорици (напр. цефиксим) и нифедипин е свързано с увеличаване на плазмената концентрация на цефалоспорици.

При комбиниране с Cyclosporine се повишава рискът от поява на гингивити.

Перфузия с Dantrolene не бива да се прилага едновременно с калциеви антагонисти, поради риск от фатални камерни фибрилации.

Сокът от грейпфрут инхибира окислителното разграждане на нифедипин и може също да увеличи плазмените му стойности. По тази причина нифедипин не трябва да се приема едновременно със сок от грейпфрут.

4.6. Бременност и кърмене

Нифедипин не трябва да се употребява по време на бременност, тъй като експериментални проучвания показват увреждане (малформации) на плода. Липсват достатъчно данни при бременни жени. Ако се установи бременност по време на лечение с нифедипин, лекуващият лекар трябва да замени това лечение с друго.

Нифедипин се екскретира в майчиното мляко. Тъй като липсват данни за възможни ефекти върху кърмачета, ако е необходимо лечение с нифедипин при кърмещи майки, кърменето трябва да се преустанови.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечение с нифедипин изисква регулярен лекарски контрол. Нифедипин може да повлияе индивидуалните реакции на човек до такава степен, че способността да взема активно участие в пътното движение, или да управлява машини (или да работи без подходяща защита) може да бъде намалена. Това важи в засилена степен в случаите при започване на лечението, при увеличаване на дозата, или при смяна на лекарството, както и при едновременно приемане на алкохол.

4.8. Нежелани лекарствени реакции



Много често, особено в началото на лечението, при увеличаване на дозата или при високо дозиране може да се появи главоболие, чувство на затопляне, зачервяване на лицето, които преминават след спиране на лечението.

Очи

В единични случаи, при високо дозиране, се наблюдават преходни смущения в зрението.

Рестираторен тракт

В изолирани случаи се съобщава за бронхоспазъм до точката на животозастрашаваща диспнея, който преминава след спиране на лекарството (виж Реакции на свръхчувствителност).

Кръв

Нифедипин рядко се свързва с промени в кръвната картина, включващи намаляване на червените и/или белите кръвни клетки (анемия, левкопения), тромбоцитопения (намаляване броя на тромбоцитите), както и кървене от кожата и лигавиците, дължащо се на намаления брой тромбоцити (trombocytopenic purpura).

Съществуват изолирани съобщения за намаляване броя на някои кръвни клетки (агранулоцитоза).

Кръвоносни съдове

Понякога, вследствие на вазодилатация може да се наблюдава едем в долната част на краката (глезените).

Кожа и лигавици

Рядко могат да се наблюдават кожни реакции на свръхчувствителност като пруритус, уртикария, екзантема. В единични случаи се наблюдават малки хеморагии - purpura (малки кървящи петна по кожата и лигавиците), възпаления на кожата (ексфолиативни дерматити), кожни възпаления след излагане на слънце или на ултравиолетови лъчи (фотодерматити), които отшумяват след спиране на лекарството.

Изключително рядко, при продължително лечение, може да се наблюдават промени в лигавицата на венците (гингивална хиперплазия), която преминава напълно след спиране на лекарството.

Сърце, кръвообръщение

Съществуват единични съобщения за тахикардия и палпитация.

Има единични съобщения за спадане на кръвното налягане под нормалните стойности (хипотонична циркулационна реакция). Особено в началото на лечението, може да се появи атака от ангина пекторис или при пациенти със съществуваща ангина пекторис, тя може да засили честотата си, продължителността и силата на атаката. Миокарден инфаркт е съобщен при изолирани случаи.

Хормони, метаболизъм

Главно за пациенти в напреднала възраст, подложени на продължително лечение, съществуват редки съобщения за гинекомастия, която при всички случаи преминава след спиране на лекарството. В единични случаи се наблюдава хипергликемия. Това трябва да се има предвид при пациенти с diabetes mellitus.



Черен дроб

В единични случаи се наблюдават смущения в чернодробната функция (холестаза, увеличени трансaminaзни стойности).

Стомашно-чревен тракт

Понякога се наблюдават стомашно-чревни оплаквания (напр. повръщане, диария, запек).

Скелет и мускули

Понякога има съобщения за миалгия и тремор, особено при високо дозиране.

Нервна система

Може да се наблюдават световъртеж, умора.

Рядко се среща дразнене в ръцете и краката (парестезии).

Бъбреци

При отклонение в бъбречната функция може да се наблюдава преходно влошаване на бъбречната функция. В първите седмици на лечението е възможно да се наблюдава усилено уриниране.

Реакции на свръхчувствителност

Съществуват изолирани съобщения на остри алергични системни реакции, включващи подуване на кожата и лигавиците и едем на ларинкса, отшумяващи след спиране на лекарството. В изолирани случаи се съобщава за бронхоспазъм до точката на животозастрашаваща диспнея, който преминава след спиране на лекарството. Ако някои от тези симптоми се прояви, лекарството трябва да се спре.

4.9. Предозиране

а) Симптоми на предозиране

Следните симптоми могат да се наблюдават след някои тежки итоксикации с нифедипин: смущения в съзнанието до кома, спадане на кръвното налягане, тахикардия/брадикардия, хипергликемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен едем.

б) Терапевтични мерки при предозиране

Терапевтичните мерки трябва да включват елиминиране на активното вещество и хемодинамично стабилизиране.

След перорален прием е необходима стомашна промивка, евентуално в комбинация с промиване на тънките черва.

В случаи на интоксикация с лекарствени форми с модифицирано освобождаване, елиминирането трябва да е по възможност комплексно, включително и от тънките черва, за да се предотврати по-нататъшна резорбция на лекарството.

При използване на лаксативи, трябва да се има предвид, че калциевите антагонисти инхибират гладките мускули на червата до чревна атония. Хемодиализа не е показана, т.к. нифедипин не се диализира, но плазмафереза се препоръчва т.к. нифедипин се свързва екстензивно с плазмените протеини и има относително малък обем на разпределение.



В случаите на придружаваща брадикардия е необходимо да се приложи симптоматично лечение с атропин и/или бета симпатикомиметици, а при застрашаваща брадикардна аритмия е наложително поставяне на временен пейс-мейкър.

Хипотонията, като следствие от кардиогенен шок и артериална вазодилатация, се лекува най-добре с калций (1-2 g калциев глюконат i.v.), допамин (до 25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), добутамин (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), адреналин или норадреналин. Дозирането на тези лекарства зависи единствено от получения отговор. Серумната калциева концентрация трябва да се поддържа на или малко над горната нормална граница.

Допълнително въвеждане на течности може да се предприема с внимание и само под хемодинамичен контрол, поради риск от сърдечно претоварване.

5. Фармакологични данни.

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциев антагонист, 1,4-дихидропиридинов дериват

Калциевите антагонисти инхибират инфлукса на калциеви йони през волтаж-зависимите калциеви канали (бавни) в плазмената мембрана на гладките мускулни клетки.

Нифедипин действа селективно на коронарните артериални гладки мускулни клетки и на периферните резистентни съдове, предизвиквайки вазодилатация. Терапевтичните дози нифедипин практически не действат директно върху миокарда.

Сърдечното действие на нифедипин се изразява главно в селективно разширяване на големите коронарни артерии чрез намаляване на мускулния тонус, като по този начин се подобрява кръвния поток през миокарда. Нифедипин намалява периферната васкуларна резистентност.

В началото на лечението нифедипин може да предизвика рефлексна тахикардия. Обаче увеличената сърдечна честота не е такава, че да компенсира вазодилатацията.

При дългосрочно лечение с нифедипин сърдечният минутен обем, който в началото на лечението е увеличен, се връща отново в първоначалните си стойности. Намаляването на кръвното налягане след лечение с нифедипин е по-изразено при хипертонични пациенти.

5.2. Фармакокинетични свойства

Нифедипин се абсорбира бързо и комплексно след перорално приложение. Нифедипин претърпява в черния дроб ефект на първи пасаж ("first pass" ефект), така, че системната наличност при перорален прием е в границите 50-70%.

Моментът на пиковата серумна или плазмена концентрация след перорален прием на разтвор на нифедипин е на около 15-та минута, а при прием на други форми без модифицирано освобождаване, времето T_{max} е между 30 и 85 минута.

Свързването на нифедипин с плазмените протеини е приблизително 95-98%. Съобщеният среден обем на разпределение в устойчиво състояние (V_{ss}) е в границите 0.77-1.12 l/kg

Нифедипин се метаболизира почти напълно в черния дроб, главно чрез окисление (ефект на първи пасаж в черния дроб). Получените метаболити са



фармакодинамично неактивни. Бъбречното елиминиране на непроменена изходна (родителска) субстанция и нейния метаболит М-1 е незначително (<0.1% от дозата). Полярните метаболити М-2 и М-3 достигат в урината до около 50% от дозата (главно в конюгирана форма), като основното количество се екскретира за 24 часа. Остатъкът се отделя чрез фекалиите.

Елиминационното време на полуживот на лекарството е в границите 1.7-3.4 часа (при форми без модифицирано освобождаване).

При продължително прилагане в обичайното дозиране не е описано кумулиране на нифедипин.

При нарушена бъбречна функция се наблюдава значително удължаване на елиминационното време на полуживот и намаляване на тоталния клирънс. По тази причина може да се наложи намаляване на дозата.

Биеквивалентност

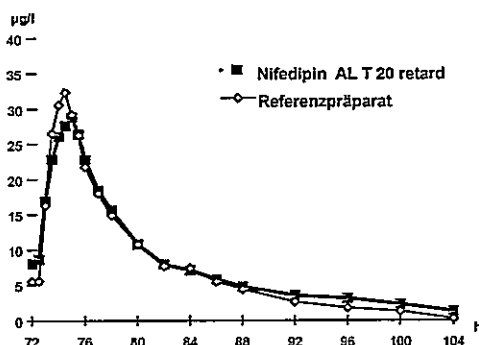
Nifedipin AL T 20 retard

През 1989 е проведено проучване за биеквивалентност върху 18 доброволци, показващо следните резултати в сравнение с референтния продукт:

	Тестов продукт	Референтен продукт
Максимална серумна концентрация C_{max} [$\mu\text{g/ml}$]	32,87±14,53	37,27±12,96
Време на максимална серумна концентрацията t_{max} [h]	1,89±1,1	1,94±1,2
Площ под кривата плазмена концентрация/време ($AUC_{ss\ 72-104}$) [$\mu\text{g/ml} \times \text{h}$]	193,71± 83,34	194,31± 66,58

Mean ± 2 SDs

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



5.3. Предклинични данни за безопасност

а) Остра/хронична токсичност

Проучване за остра токсичност, проведено върху различни животински видове, не показва особена чувствителност (виж Предозиране).

б) Хронична токсичност

Проучвания върху плъхове и кучета не показват специфична токсичност към нифедипин.

в) Мутагенен и туморогенен потенциал

Резултатите от всички ин виво и ин витро проучвания са отрицателни, поради което се изключва възможен мутагенен потенциал на нифедипин при хора.

Проведени дългосрочни проучвания (две години) върху плъхове не показват туморогенни ефекти на нифедипин.

г) Репродуктивна токсичност

Експериментални проучвания върху три вида животни показват при два от животинските видове тератогенни ефекти (разцепване на небцето и сърдечно-съдови аномалии). Липсват данни за използване на нифедипин през първите 6 месеца на бременността при жени. Използването на нифедипин през последните 3 месеца от бременността без странични ефекти е описано при ограничен брой случаи. Нифедипин притежава токолитична активност.

Нифедипин се екскретира през майчиното мляко. За приложението по време на кърмене липсват достатъчно данни.

6. Фармацевтични данни

6.1. Списък на помощните вещества

Microcrystalline cellulose, macrogol 400, macrogol 6000, magnesium stearate, mannitol, hydroxypropyl methylcellulose, sodium lauryl sulphate, carboxymethylcellulose sodium, povidone, colloidal anhydrous silica, talcum, colours E 171, E172

(микрористална целулоза, макрогол 400, макрогол 6000, магнезиев стеарат, манитол, хидроксипромил метилцелулоза, натриев лаурил сулфат, натрий-карбикси метилцелулоза, повидон, колоиден силициев анхидрид, талк, оцветители E 171, E172)

6.2. Физико-химични несъвместимости

Не са известни

Забележка

Спектрофотометричното определяне в урина на ванилин-бадемова киселина може да покаже фалшиво увеличени стойности по време на лечение с нифедипин, докато при хроматографско определяне посредством HPLC (високоэффективна течна хроматография), резултатите остават неповлияни.

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 и влага.

6.5. Данни за опаковката

Оригинална опаковка от 30, 50 и 100 таблетки с модифицирано освобождаване

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

ALIUD® PHARMA GmbH & Co.KG

Gottlieb-Daimler-Str. 19

D-89150 Laichingen

Germany

E- Tel. ++49-7333-96510

Fax ++49-7333-21499

E-mail: info@aliud.de

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

8. Регистрационен №

9. Дата на актуализация на текста

май, 2000

