

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА **МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕСОПАЗВАНЕТО**

Приложение към И-11239/И-11240
разрешение за употреба № 26-07-0

678/12.07.05 *Handwritten signature*

1. Име на лекарствения продукт

АДАЛАТ® Айнс 30

ADALAT® Eins 30

АДАЛАТ® Айнс 60

ADALAT® Eins 60

2. Количествен и качествен състав

ADALAT® Eins 30

1 обвита таблетка съдържа 30 mg nifedipine

ADALAT® Eins 60

1 обвита таблетка съдържа 60 mg nifedipine

3. Лекарствена форма

Обвити таблетки.

4. Клинични данни

4.1 Показания

Лечение на артериална хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка (доза и интервал)

Доколкото е възможно лечението трябва да бъде съобразено с нуждите на пациента.

Основната доза трябва да бъде въведена постепенно при всеки отделен случай в зависимост от клиничното състояние. При пациенти с увредена чернодробна функция е необходимо внимателно мониториране и в тежки случаи намаляване на дозата.

Ако не е предписано по друг начин, следните препоръки се спазват за определяне на дозата за възрастни:

За лечение на хипертония: 1 таблетка Adalat Eins 30 един път дневно
(1 x 30 mg/дневно)
1 таблетка Adalat Eins 60 един път дневно
(1 x 60 mg/дневно)

Лечението трябва да започне с 30 mg един път дневно.

В зависимост от тежестта на заболяването и отговора на пациента дозата може да бъде повишена постепенно до 120 mg един път дневно.

Продължителност на лечението

Лекуващият лекар ще определи продължителността на лечението.



Начин на приложение

Adalat Eins обвити таблетки обикновено се поглъщат цели с малко течност. Ако едновременно се приема храна, абсорбцията може да бъде забавена, но не намалена.

Обвитите таблетки трябва да се вземат на 24 часови интервали, т.е. винаги по едно и също време на деня, за предпочитане 1/2 час преди закуска.

Когато се приема Adalat Eins обвити таблетки непосредствено след храна, богатата на мазнини, могат да се наблюдават повишени максимални концентрации в плазмата.

За да се осигури продължително действие и се избягват повишени максимални плазмени концентрации обвитите таблетки Adalat Eins във всички случаи трябва да се приемат цели, без да се делят или дъвчат.

4.3 Противопоказания

Adalat Eins не трябва да се използва при пациенти с известна свръхчувствителност към нифедипин.

Нифедипин не трябва да се използва по време на бременност и кърмене.

Нифедипин не трябва да се използва в случаи на сърдечносъдов шок.

Нифедипин не трябва да се използва в комбинация с рифампицин, защото се получават неефективни плазмени нива на нифедипин, поради ензимна индукция.

4.4 Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Внимателно да се прилага при пациенти с много ниско кръвно налягане (тежка хипотензия със систолично налягане по-ниско от 90 mm Hg), в случаи на изявена сърдечна недостатъчност и в случаи на тежка аортна стеноза.

Внимателно да се прилага при бременни жени, когато се употребява нифедипин в комбинация с магнезиев сулфат i.v. (вижте 4.3 Противопоказания).

При пациенти с увредена чернодробна функция е необходимо мониториране и в тежките случаи намаление на дозата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с други лекарствени средства

Ефектът на понижаване на кръвното налягане на нифедипина може да се потенцира при едновременно приложение на други антихипертензивни средства.

Когато нифедипинът се предписва едновременно с β -блокери, пациентът трябва внимателно да бъде мониториран, тъй като могат да се наблюдават умерено тежки хипотонии. В изолирани случаи е известно също влошаване на сърдечната недостатъчност.



Нифедипин се метаболизира чрез системата цитохром P450 3A4, разположена в чревната мукоза и в черния дроб. Лекарствата, за които е известно че инхибират или индуцират тази ензимна система, могат да увредят първото преминаване (след перорално приложение) или клирънс на нифедипин.

Дигоксин

Едновременното приложение на нифедипин и дигоксин може да доведе до намаляване на дигоксиновия клирънс и от тук до повишаване на плазмените концентрации на дигоксина. Следователно като предпазна мярка пациентът трябва да се провери за симптоми на дигоксиново предозиране и ако е необходимо дозата на глюкозида трябва да бъде намалена, като се вземе пред вид плазмената му концентрация.

Фенитоин индуцира системата цитохром P450 3A4. При едновременно приложение с фенитоин, бionaличността на нифедипин се намалява и по този начин отслабва неговата ефикасност. Когато двете лекарства се прилагат едновременно трябва да се мониторира клиничния отговор към нифедипин и ако е необходимо да се повиши дозата на нифедипин. Ако дозата на нифедипин е повишена по време на едновременното приложение на двете лекарства, дозата на нифедипин трябва да се намали, когато лечението с фенитоин се прекъсва.

Хинидин

Когато нифедипин и хинидин се прилагат едновременно, в отделни случаи е наблюдавано намаляване на концентрацията на хинидин или след прекъсване на нифедипина е наблюдавано значително повишаване на плазмената концентрация на хинидин. Поради тази причина, когато нифедипин се прилага допълнително или се спира приложението му, се препоръчва мониториране на плазмената концентрация на хинидин и ако е необходимо коригиране на дозата на хинидин.

Някои автори съобщават за повишени плазмени концентрации на нифедипин след едновременно приложение на двете лекарства, докато други не наблюдават увреждане на фармакокинетиката на нифедипин.

Следователно кръвното налягане трябва внимателно да се мониторира, ако се добави хинидин към съществуващото лечение с нифедипин. Ако е необходимо дозата на нифедипин трябва да се намали.

Хинупристин/Далфопристин

Едновременното приложение на хинупристин/далфопристин и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин. При едновременно приложение на двете лекарства, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо да се намали дозата на нифедипин.

Циметидин



Поради инхибирането на системата цитохром Р450 3А4, циметидинът повишава плазмените концентрации на нифедипина и може да потенциира антихипертензивния ефект.

Рифампицин

Рифампицинът силно ускорява системата цитохром Р450 3А4. При едновременно приложение с рифампицин, бионаличността на нифедипин е значително редуцирана и по този начин неговата ефикасност отслабва. Следователно използването на нифедипин в комбинация с рифампицин е противопоказана.

Дилтиазем

Дилтиаземът понижава клирънса на нифедипин. Комбинацията от двете лекарства трябва да се прилага внимателно и може да се има пред вид намаляване на дозата на нифедипина.

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира системата цитохром Р450 3А4. 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. Като следствие на това, може да бъде засилен ефекта на понижаване на кръвното налягане. След редовен прием на сок от грейпфрут този ефект може да продължи най-малко 3 дни след последния прием на сок от грейпфрут.

Цизаприд

Едновременното приложение на цизаприд и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин. При едновременното приложение на двете лекарства трябва да се мониторира кръвното налягане и ако е необходимо да се редуцира дозата на нифедипин.

Теоритично потенциални взаимодействия

Еритромицин

Не са проведени проучвания върху взаимодействието между нифедипин и еритромицин. Известно е, че еритромицинът инхибира цитохром Р450 3А4-медиацияния метаболизъм на други лекарства. Следователно не може да се изключи потенциал за повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства.

Флуоксетин

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и флуоксетин. Доказано е, че флуоксетин инхибира ин витро цитохром Р450 3А4-медиацияния метаболизъм на нифедипин. Следователно не може да се изключи повишаване на плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства. Когато флуоксетин се прилага заедно с



нифедипин, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо да се намали дозата на нифедипин.

Ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, сагвинавир

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, сагвинавир. За лекарствата от този клас е известно, че инхибират системата цитохром P450 3A4. Допълнително е известно, че индинавир и ритонавир инхибират ин витро цитохром P450 3A4-медириания метаболизъм на нифедипин. Когато се прилагат заедно с нифедипин, не може да се изключи значително повишаване на плазмените концентрации на нифедипин, дължащи се на понижен метаболизъм на първо преминаване и намалено елиминиране. При едновременно приложение кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо да се намали дозата на нифедипин.

Кетоназол, итраконазол, флуконазол

Все още не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и кетоназол, итраконазол, флуконазол. За лекарствата от този клас е известно, че инхибират системата цитохром P450 3A4. Когато се прилагат перорално заедно с нифедипин, не може да се изключи значително повишаване на системната бионаличност на нифедипин, дължащи се на понижен метаболизъм на първо преминаване. При едновременно приложение кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо да се намали дозата на нифедипин.

Нефазодон

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и нефазодон. За нефазодон е известно, че инхибира ин витро цитохром P450 3A4-медириания метаболизъм на други лекарства. Следователно не може да се изключи повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства. Когато нефазодон се прилага заедно с нифедипин, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо да се намали дозата на нифедипин.

Такролимус

Такролимус се метаболизира посредством системата цитохром P450 3A4. Публикуваните съвременни данни показват, че дозата на такролимус, приложена едновременно с нифедипин може да се намали в отделни случаи. При едновременно приложение на двете лекарства плазмените концентрации на такролимус трябва да се мониторира и ако е необходимо да се намали дозата на такролимус.

Карбамазепин



Не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на взаимодействие между нифедипин и карбамазепин. Доказано е, че карбамазепин намалява плазмените концентрации на структурно подобни блокери на калциевите канали като нимодипин, дължащи се на ензимна индукция, следователно не може да се изключи понижаване на плазмените концентрации на нифедипин и понижаване на ефикасността.

Фенобарбитон

Не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и фенобарбитон. Доказано е, че фенобарбитон намалява плазмените концентрации на структурно подобен блокер на калциевите канали нимодипин, дължащи се на ензимна индукция, следователно не може да се изключи понижаване на плазмените концентрации на нифедипин и понижаване на ефикасността.

Валпроева киселина

Не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и валпроева киселина. Доказано е, че валпроевата киселина повишава плазмените концентрации на структурно подобния блокер на калциевите канали нимодипин, дължащи се на ензимна индукция, следователно не може да се изключи повишаване на плазмените концентрации на нифедипин и повишаване на ефикасността.

Взаимодействия, които не съществуват

Аймалин

Едновременното приложение на нифедипин и аймалин няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Аспирин

Едновременното приложение на нифедипин и аспирин 100 mg няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин. Едновременното приложение на нифедипин не уврежда ефекта на аспирин 100 mg върху агрегацията на тромбоцитите и времето на кръвене.

Беназеприл

Едновременното приложение на нифедипин и беназеприл няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Кандесартан цилексетил

Едновременното приложение на нифедипин и кандесартан цилексетил няма влияние върху фармакокинетиката на лекарството.

Дебрисоквин

Едновременното приложение на нифедипин и дебрисоквин няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.



Доксазосин

Едновременното приложение на нифедипин и доксазосин няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Ирбесартан

Едновременното приложение на нифедипин и ирбесартан няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Омепразол

Едновременното приложение на нифедипин и омепразол няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Орлистат

Едновременното приложение на нифедипин и омепразол няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Пантопразол

Едновременното приложение на нифедипин и пантопразол няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Ранитидин

Едновременното приложение на нифедипин и ранитидин няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Росиглитазон

Едновременното приложение на нифедипин и росиглитазон няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Талинолол

Едновременното приложение на нифедипин и талинолол няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Триамтерен хидрохлоротиазид

Едновременното приложение на нифедипин и триамтерен хидрохлоротиазид няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Други форми на взаимодействие

Нифедипинът може да доведе до фалшиво повишени стойности на ванилбадемовата киселина в урината, отчетени спектрофотометрично. Измерването с HPLC е непроменено.

4.6 Приложение по време на бременност и кърмене

4.6.1. Бременност и фертилитет

Нифедипинът е противопоказан през цялата бременност.

Доказано е, че нифедипинът причинява тератогенни увреждания в плъхове и зайци, включително аномалии на пръстите. Аномалиите на пръстите са в



резултат на нарушено интраутеринно кръвообращение. Приложението на нифедипин при животни е свързано с различни ембриотоксични, плацентотоксични и фетотоксични ефекти, включващи спиране на растежа на зародишите (плъхове, мишки, зайци), недоразвити (малки) плаценти и непълно развити хорионни въси (маймуни), смърт на ембриона и фетуса (плъхове, мишки, зайци), удължена бременност/намалена преживяемост на новородените (плъхове, други видове не са изучавани).

Всяка една от дозите, свързани с този ефект, при животни е била токсична за майките и няколко пъти по-висока от препоръчаните максимални дози при хора.

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

В единични случаи на ин витро фертилизация, калциевите антагонисти като нифедипин са свързани с обратими биохимични промени в областта на главата на сперматозоида, което може да доведе до увреждане на спермалната функция. При мъже с повторен неуспешен опит за оплождане ин витро и ако няма друго обяснение, като възможна причина за това могат да се приемат калциевите антагонисти (нифедипин).

4.6.2 Кърмене

Нифедипинът преминава в майчиното мляко. Поради липса на данни за възможни ефекти върху новородени, кърменето трябва да бъде спряно, ако е необходимо лечение с нифедипин по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Реакциите към лекарственото средство, вариращи по интензитет при отделните индивиди могат да увредят способността да се шофира или да се работи с машини. Това се отнася особено за началото на лечението, при промяна на дозировката и в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани реакции

Най-честите нежелани реакции въз основа на клинични проучвания с Adalat Eins, подредени въз основа на CIOMS III по честота и COSTART телесна система (5-то издание на Bayer) (n=3202 пациенти, 13.10.1998)

Случай с честота $\geq 10\%$

| | |
|--------------------------|----------------|
| Организъм като цяло: | главоболие |
| Сърдечно-съдова система: | периферен оток |

Случай с честота $\geq 1\% < 10\%$

| | |
|--------------------------|------------------------------------------------|
| Организъм като цяло: | астения, оток |
| Сърдечно-съдова система: | сърцебиене, разширяване на кръвоносните съдове |

Храносмилателна система:

гадене

Нервна система:

замаяност, световъртеж

Случай с честота $\geq 0.1\%$ и $< 1\%$



| | |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Организъм като цяло: | болка в корема и гърдите, оток на лицето, болка в краката, неразположение, болка |
| Сърдечно-съдова система: | хипотония, мигрена, ортостатична хипотония, тахикардия |
| Храносмилателна система: | запек, диария, диспепсия, сухота в устата, метеоризъм, нарушени чернодробни функционални тестове, повръщане |
| Метаболитна и хранителна: | повишена LDH |
| Мускуло-скелетна система: | артралгия, засягане на става, крампи на краката, 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 $\geq 0.01\%$ и $<0.1\%$

| | |
|-----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Организъм като цяло: | алергична реакция, болка зад гръдната кост, втрисане, повишена температура, патологични лабораторни изследвания, фоточувствителна реакция |
| Сърдечно-съдова система: | ангина пекторис (изкл. нестабилна), синкоп |
| Храносмилателна система: | Дисфагия, уригване, стомашно-чревно нарушение, повишена ГГТ, гингивит, хиперплазия на венците, жълтеница |
| Кръвна и лимфна система | езинофилия, пурпура |
| Мускулно -скелетна система: | миалгия |
| Дихателна система: | епистаксис, хрипове |
| Кожа и придатъци: | ангиоедем, петехиален обрив |
| Сетивни органи: | нарушено виждане, засягане на очите, кръвоизлив в окото |
| Урогенитална система: | дизурия, нощно уриниране, урогенитално увреждане |

Най-честите нежелани реакции, въз основа на спонтанни доклади, подредени въз основа на критериите на CIOMS III по честота и COSTART телесна система (5-то издание на Bayer) (n=295 докладвани случаи, 15.09.1998)



Случаи с честота $\leq 0.01\%$

Организъм като цяло:

анафилактична реакция

Храносмилателна система:

гингивит, жълтеница, повишена SGOT и SGPT

Кръвна и лимфна система:

левкопения

Кожа и придатъци

ексфолиативен дерматит,
уртикария

Сетивни органи:

неясно виждане

Други нифедипинови форми:

гинекомастия, хипергликемия

При пациенти на диализа със злокачествена хипертония и хиповолемия може да се появи значително понижаване на кръвното налягане в резултат на разширяването на кръвоносните съдове (вазодилатация).

4.9 Предозиране

Симптоми:

Следните симптоми са наблюдавани в случаи на тежка нифедипинова интоксикация:

Нарушения в съзнанието до кома, понижаване на кръвното налягане, ритъмни сърдечни нарушения тахи/брадикардия, хипергликемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен оток.

Лечение на предозирането:

Лечението се състои в отстраняване на активната съставка и с приоритет е възстановяването на стабилен сърдечно-съдов статус.

След перорално приложение е показана стомашна промивка, ако е необходимо в комбинация с промивка на тънките черва.

Особено в случаи на интоксикация с продукти със забавено освобождаване, като Adalat Eins, елиминирането трябва да бъде максимално, включително тънките черва, за да предпази от последваща фатална абсорбция на лекарственото вещество.

Хемодиализата няма полза, тъй като нифедипинът не се диализира, но се препоръчва плазмафереза (високо свързване с плазмения протеин, относително малък обем на разпределение).

Ритъмни нарушения от типа на брадикардия могат да се лекуват симптоматично с β -симпатикомиметици и при живото-застрашаващи брадикардични нарушения на сърдечния ритъм се препоръчва временно поставяне на пейсмейкър.

Хипотензията в резултат на кардиогенен шок и артериалната вазодилатация могат да се лекуват с калций (калциев глюконат 10% 10-20 ml, приложен бавно интравенозно и повторен, ако е необходимо). В резултат на това нивото на серумния калций може да достигне горната нормална стойност до леко повишени нива. Ако кръвното налягане не се повиши достатъчно с калций, допълнително се прилагат вазоспастични симпатикомиметици като



допамин или норадреналин. Дозировката на тези лекарства се определя единствено от получения ефект.

Допълнителни течности или обемни заместители трябва да се прилагат внимателно, защото има опасност от претоварване на сърцето.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакологична група: Антихипертензивни лекарства. Селективни калциеви антагонисти с предимно съдово действие

АТС код: C08C A 05

Нифедипинът е калциев антагонист от 1,4 дихидропиридинов тип. Калциевите антагонисти намаляват трансмембрания инфлукс на калциеви йони чрез бавния калциев канал в клетката. Нифедипинът действа особено върху клетките на миокарда и гладко-мускулните клетки на коронарните артерии и на периферното съпротивление на съдовете.

В сърцето нифедипинът разширява коронарните артерии, специално големите съдове, дори в свободните участъци на частично стенозираните им области. Нифедипинът намалява тонуса на съдовата гладка мускулатура в коронарните артерии и предпазва от вазоспазм.

Крайният резултат е повишаване на постстенотичния кръвен ток и повишено кислородно снабдяване. Успоредно с това, нифедипинът намалява кислородната потребност чрез понижаване на периферното съпротивление (след натоварване). След продължителна употреба нифедипинът може също да предпази от образуване на нови атеросклеротични лезии в коронарните артерии.

Нифедипинът намалява тонуса на гладката мускулатура в артериолите, като по този начин понижава повишеното периферно съпротивление и в следствие кръвното налягане. В началото на лечението с нифедипин може да има преходно рефлекторно ускоряване на сърдечния ритъм и сърдечното изтласкване. Това ускоряване е недостатъчно, за да компенсира вазодилатацията. Допълнително нифедипинът повишава екскрецията на натрий и вода при кратка и продължителна употреба. Понижаващият ефект върху кръвното налягане на нифедипина е особено добре проявен при пациенти с артериална хипертония.

5.2 Фармакокинетични свойства

Adalat Eins обвити таблетки са форми с удължено освобождаване на нифедипин, което позволява лечение с прием един път дневно. Таблетките се състоят от външна и вътрешна обвивка. Двете съдържат нифедипин, като обвивката е бавно освобождаващ се състав и сърцевина с бързо освобождаващ се състав.

След перорално приложение нифедипинът почти напълно се абсорбира. Системната наличност на перорално приетия нифедипин (Adalat капсули), който е с незабавно освобождаване е 45 - 56%, което се дължи на ефекта на първо преминаване. В steady state бионаличността на Adalat Eins обвити таблетки е от 84 до 89% в сравнение с Adalat капсули. Когато се прилага по



време на хранене абсорбцията може да е забавена, но не намалена. Когато се приема Adalat Eins обвити таблетки непосредствено след храна, богата на мазнини, могат да се появят повишени максимални плазмени концентрации. Следващата таблица показва пиковите плазмени концентрации (C_{max}) и времето за постигане на пикови плазмени концентрации (t_{max}), след многократно дозиране на таблетки Adalat Eins 30, Adalat Eins 60:

| | C_{max} ($\mu\text{g/l}$) | t_{max} (h) |
|----------------|-------------------------------|-----------------|
| Adalat Eins 30 | 30 - 44 | приблизително 3 |
| Adalat Eins 60 | 72 - 97 | приблизително 3 |

Разпределение

Нифедипин е свързан с плазмените протеини (албумин) около 95%. Времето на полуживот при разпределение след интравенозно приложение е 5 до 6 минути.

Биотрансформация

След перорално приложение нифедипинът се метаболизира в чревната стена и черния дроб, предимно чрез окислителни процеси. Тези метаболити не притежават фармакодинамична активност.

Нифедипинът се екскретира под формата на метаболити предимно през бъбреците и 5 - 15% чрез жлъчката във фекалиите. Непроменената субстанция се установява само като следи (под 1%) в урината.

Елиминиране

Полуживотът на елиминиране е 5 до 7 часа при Adalat Eins обвити таблетки.

В случаи на увредена бъбречна функция не са установени значителни промени в сравнение със здравите доброволци.

В случаи на увредена чернодробна функция общият клирънс е намален. В тежки случаи може да е необходимо намаление на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност: Острата токсичност е изследвана при различни животински видове и отделните резултати са представени в следната таблица:

LD_{50} (mg/kg)

| | перорално | интравенозно |
|-------|---------------------|----------------------|
| Мишка | 494 (421-572) * | 4,2 (3,8 – 4,6) * |
| Плъх | 1022 (950 - 1087) * | 15,5 (13,7 – 17,5) * |
| Заек | 250 - 500 | 2 - 3 |
| Котка | ~ 100 | 0,5 - 8 |
| Куче | >250 | 2 - 3 |

* 95% степен на доверителност

Подостра и субхронична токсичност



Дневна перорална доза при плъхове (50 mg/kg телесно тегло) и кучета (100 mg/kg телесно тегло) се понася добре без токсични ефекти съответно за период повече от 13 дни до 4 седмици.

Кучетата понасят добре доза от 0,1 mg/kg телесно тегло, след парентерално приложение в продължение на 6 дни. Плъхове понасят добре доза от 2,5 mg/kg телесно тегло, приложена венозно за по-дълъг период от 3 седмици без белези на увреждане.

Хронична токсичност: Кучетата понасят добре перорално въведена доза от 100 mg/kg т.т. дневно в продължение на повече от една година без токсично увреждане. При плъхове токсичните ефекти се появяват при концентрации над 100 ppm в храната (5 - 7 mg/kg телесно тегло).

Канцерогенност: Продължително проучване при плъхове (2 години) не показва данни за канцерогенен ефект на нифедипина.

Мутагенност: За да се оценят мутагенните ефекти на нифедипин са извършени тест на Ames, доминантен летален тест и микронуклеарен тест на мишки. Няма данни за мутагенен ефект на нифедипина.

Репродуктивна токсикология:

Доказано е, че нифедипинът причинява тератогенни ефекти в плъхове и зайци, включващи аномалии на пръстите. Възможно е аномалиите на пръстите да са в резултат на нарушения в интраутеринното кръвообращение. 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/намаление на преживяемостта на новородените (плъхове, други видове не са изучавани). Всяка една от дозите с този ефект при животните е била токсична за майките и няколко пъти по-висока от препоръчаните максимални дози за хора.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества (mg/tabl)

Adalat Eins 30 и 60

Hydroxypropyl cellulose of low and mean viscosity, Lactose, Maize starch, Microcrystalline cellulose, Highly dispersed dioxide, Polyvinylpyrrolidone insoluble (Crospovidone), Magnesium stearate, Hydroxypropyl methylcellulose, Polyethylene glycol 4000, Iron oxide red (E 172/C.I.77491), Titanium dioxide (E 171/C.I. 77891).

6.2 Физико-химични несъвместимости

Няма.

6.3 Срок на годност



3 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение
Няма.

6.5 Данни за опаковката
Специфични за всяка страна.

6.6 Препоръки при употреба

Светлочувствителното лекарство вещество в Adalat Eins е защитено от светлина вътре и извън опаковката. Таблетките трябва да се изваждат от фолиото непосредствено преди употреба.

За да се защити лекарственото вещество, което се съдържа в таблетките, от светлина, за да се осигури продължително действие и не се допуснат повишени максимални плазмени концентрации Adalat Eins обвити таблетки трябва да се приемат цели, без да се делят или дъвчат.

Да се съхранява на места, недостъпни за деца.

7. Име и адрес на производителя
Bayer Healthcare AG, 51368 Leverkusen, Germany

8. Страни, в които лекарственото средство е разрешено за употреба
Германия

8. Дата на редакция на текста
15.10.2002

SPC/9

