

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**1. Име на лекарствения продукт****ADALAT® OROS 30****АДАЛАТ® ОРОС 30****ADALAT® OROS 60****АДАЛАТ® ОРОС 60****2. Количествен и качествен състав****ADALAT® OROS 30**

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 30 mg nifedipine

ADALAT® OROS 60

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа 60 mg nifedipine

3. Лекарствена форма

ADALAT® OROS 30 таблетки с удължено освобождаване

ADALAT® OROS 60 таблетки с удължено освобождаване

4. Клинични данни**4.1 Показания**

1. Лечение на коронарно сърдечно заболяване

- Хронична стабилна ангина пекторис (стенокардия при усилие)

2. Лечение на хипертония

Лечението на 6321 хипертоници с поне един допълнителен рисков фактор, проследени от 3 до 4,8 години в многонационално, рандомизирано, двойно сляпо, проспективно проучване. Доказано е, че ADALAT (Nifedipine GITS) намалява сърдечно-съдовите и цереброваскуларните инциденти в сравнима степен като стандартната диуретична комбинация

4.2 Дозировка и начин на приложение**Дозировка (доза и интервал)**

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

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

Не е показан за приложение при деца, тъй като няма проведени клинични проучвания.

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

4.2.1. Коронарно сърдечно заболяване:

хронична стабилна ангина Adalat OROS 30 една таблетка един път



пекторис (стенокардия при усилие) дневно (1 x 30 mg/дневно)
Adalat OROS 60 една таблетка един път
1 x 60 mg/дневно)

4.2.2 За лечение на артериална хипертония: Adalat OROS 30 една таблетка един път дневно
(1 x 30 mg/дневно)
Adalat Oros 60 една таблетка един път дневно
(1 x 60 mg/дневно)

Лечението трябва да започне с 30 mg един път дневно.
Където е регистрирана, по лекарско предписание може да се използва начална доза от 20 mg дневно. Междинни дози от 40 mg, 50 mg могат да се прилагат чрез комбиниране на таблетки, например 20 mg + 20 mg или 20 mg + 30 mg.
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

По правило таблетките се поглъщат цели с малко течност, независимо от храната.

Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят!

4.3 Противопоказания

Adalat OROS не трябва да се използва при пациенти с известна свръхчувствителност към nifedipine.

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

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

Nifedipine не трябва да се използва в комбинация с рифампицин, защото се получават неефективни плазмени нива на nifedipine, 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.

Както и при другите неразпадащи се материали (вижте указания за употреба)

Adalat OROS трябва да се прилага внимателно при пациенти със съществуващи тежки гастроинтестинални стеснения, поради възможната поява на обструктивна симптоматика. В много редки случаи могат да се образуват камъни и да е необходима хирургична интервенция.

В единични случаи са описани симптоми на обструктивна симптоматика без анамнестични данни за стомашно-чревни нарушения.

Adalat OROS не трябва да се използва при пациенти с Kock pouch (илеостомия след проктоколектомия).

При контрастно рентгеново изследване с бариева каша Адалат OROS може да причини фалшивоположителни ефекти (напр. дефекти в изпълването, интерпретирани като полип).



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

При пациенти с увредена функция на черния дроб е необходимо внимателно мониториране и в тежките случаи може да е необходимо намаляване на дозата.

4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие Взаимодействия с други лекарствени продукти

Ефектът на понижаване на кръвното налягане на nifedipine може да се потенцира при едновременно приложение на други антихипертензивни лекарства.

Когато nifedipine се предписва едновременно с β -блокери, пациентът трябва внимателно да бъде мониториран, тъй като може да се наблюдава доста тежка хипотония. Известно е влошаване на сърдечната недостатъчност в изолирани случаи.

Nifedipine 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 променят първото преминаване (след перорално приложение) или клирънса на nifedipine.

Дигоксин

Едновременното приложение на nifedipine 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 белези на дигоксиново предозиране и ако е необходимо дозата на глюкозида да бъде намалена, като се има пред вид плазмената му концентрация.

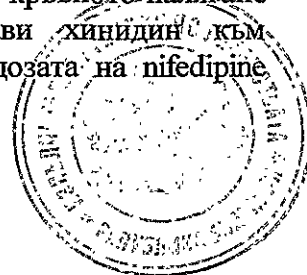
Фенитоин

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

Хинидин

Когато nifedipine и хинидин се прилагат едновременно, концентрацията на хинидина се намалява или след прекъсване на nifedipine, в отделни случаи е наблюдавано значително повишаване на плазмената концентрация на хинидин. Поради тази причина, когато nifedipine се включва допълнително или се спира приложението му, се препоръчва мониториране на плазмената концентрация на хинидин, и ако е необходимо се коригира дозата на хинидин.

Някои автори съобщават повишени плазмени концентрации на nifedipine при едновременно приложение на двете лекарства, докато други не наблюдават увреждане на фармакокинетиката на nifedipine. Следователно кръвното-налягане трябва внимателно да се мониторира, ако се добави хинидин към съществуващото лечение с nifedipine. Ако е необходимо дозата на nifedipine трябва да се намали.



Хинупристин/Далфопристин

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

Циметедин

Поради инхибирането на системата цитохром P450 3A4, циметидинът повишава плазмените концентрации на nifedipine и може да потенциира антихипертензивния ефект.

Рифампицин

Рифампицинът силно ускорява системата цитохром P450 3A4. При едновременно приложение с рифампицин, бионаличността на nifedipine е значително редуцирана и по този начин неговата ефикасност отслабва. Следователно употребата на nifedipine в комбинация с рифампицин е противопоказана.

Дилтиазем

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

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира системата цитохром P450 3A4. Приложението на nifedipine заедно със сок от грейпфрут може да доведе до повишени плазмени концентрации на nifedipine, дължащи се на понижен метаболизъм на първото преминаване. В последствие 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 nifedipine може да доведе до повишени плазмени концентрации на nifedipine. При едновременното приложение на двете лекарства трябва да се мониторира кръвното налягане и ако е необходимо да се редуцира дозата на nifedipine.

Теоритично потенциални взаимодействия

Еритромицин

Не са проведени проучвания върху взаимодействието на nifedipine и еритромицин. Известно е, че еритромицинът инхибира цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на други лекарства. Следователно не може да се изключи потенциал за повишаване плазмените концентрации на nifedipine при едновременно приложение на двете лекарства.

Флуоксетин

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между nifedipine и флуоксетин. Показано е, че флуоксетин инхибира ин витро цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на



nifedipine. Следователно не може да се изключи повишаване плазмените концентрации на nifedipine при едновременно приложение на двете лекарства. Когато флуоксетин се прилага с nifedipine, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо да се намали дозата на nifedipine.

Ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, сагвинавир

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между nifedipine и ампренавир, индинавир, нелфинавир, ритонавир, сагвинавир. Лекарствата от този клас е известно, че инхибират цитохром P450 3A4. Допълнително е известно, че индинавир и ритонавир инхибират in vitro цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на nifedipine. Когато се прилагат заедно с nifedipine, не може да се изключи значително повишаване на плазмените концентрации на nifedipine, 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 nifedipine.

Нефазодон

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

Кетоконазол, итраконазол, флуконазол

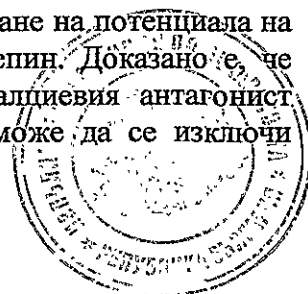
Все още не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между nifedipine и кетоконазол, итраконазол, флуконазол. Лекарствата от този клас е известно, че инхибират системата цитохром P450 3A4. Когато се прилагат орално заедно с nifedipine, не може да се изключи значително повишаване на системната бионаличност на nifedipine, 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 nifedipine.

Такролимус

Такролимус се метаболизира посредством системата цитохром P450 3A4. Публикуваните съвременни данни показват, че дозата на такролимус, приложена едновременно с nifedipine 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 лекарствено взаимодействие между nifedipine и карбамазепин. Доказано е, че карбамазепин намалява плазмените концентрации на калциевия антагонист нимодипин чрез ензимна индукция и следователно не може да се изключи



понижаване на плазмените концентрации и понижаване ефикасността на nifedipine.

Фенобарбитон

Не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между nifedipine и фенобарбитон. Доказано е, че фенобарбитон намалява плазмените концентрации на калциевия антагонист нимодипин чрез ензимна индукция и следователно не може да се изключи понижаване на плазмените концентрации и понижаване ефикасността на nifedipine.

Валпроева киселина

Не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между nifedipine и валпроева киселина. Доказано е, че валпроевата киселина повишава плазмените концентрации на калциевия антагонист нимодипин, чрез ензимна индукция, следователно не може да се изключи повишаване на плазмените концентрации на nifedipine и повишаване на ефикасността.

Взаимодействия, които не съществуват

Аймалин

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

Аспирин

Едновременното приложение на nifedipine и Аспирин 100 mg няма влияние върху фармакокинетиката на nifedipine. Едновременното приложение на nifedipine не променя ефекта на Аспирин 100 mg върху агрегацията на тромбоцитите и времето на кръвене.

Беназеприл

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

Кандесартан цилексетил

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

Дебрисоквин

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

Доксазосин

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

Ирбесартан

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



Омепразол

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

Орлистат

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

Пантопразол

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

Ранитидин

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

Росиглитазон

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

Талинолол

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

Триамтерен хидрохлоротиазид

Едновременното приложение на nifedipine и триамтерен хидрохлоро-тиазид няма влияние върху фармакокинетиката на nifedipine.

Други форми на взаимодействие

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

4.6 Приложение по време на бременност и кърмене

4.6.1. Бременност и фертилитет

Nifedipine е противопоказан през цялата бременност.

Доказано е, че nifedipine причинява тератогенни увреждания при плъхове и зайци, включително аномалии на пръстите. Аномалиите на пръстите са в резултат на нарушено интраутеринно кръвообращение. Приложението на nifedipine при животни е свързано с 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, свързана с тератогенни, ембриотоксични или фетотоксични ефекти 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 nifedipine 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 (nifedipine).

4.6.2 Кърмене

Nifedipine преминава в майчиното мляко. Въпреки липсата на данни за възможни ефекти върху новородени, кърменето трябва да се прекрати, ако е необходимо лечение с nifedipine по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Реакциите към лекарството, вариращи по интензитета 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 лечението и в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани реакции

Най-честите нежелани реакции, въз основа на клинични проучвания с Adalat OROS, подредени въз основа на критериите на CIOMS III по честота и COSTART телесна система (5-то издание на Bayer) (n=9566 пациенти, 13.10.1998)

Случай с честота $\geq 1\%$ и $<10\%$

Организъм като цяло:	астения, оток, главоболие
Сърдечносъдова система:	периферен оток, сърцебиене, разширяване на кръвоносните съдове
Храносмилателна система	запек
Нервна система:	световъртеж

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

Организъм като цяло:	болка в корема, гърдите и крайниците, неразположение, болка
Сърдечно-съдова система:	хипотония, ортостатична хипотония, синкоп, тахикардия
Храносмилателна система:	диария, сухота в устата, диспепсия, метеоризъм, гадене
Мускуло-скелетна система:	крампи по мускулите
Нервна система:	безсъние, нервност, парестезии, сънливост, световъртеж
Дихателна система:	задух
Кожа и придатъци:	сърбеж, обрив
Урогенитална система	Нощно напикаване, полиурия

Случай с честота $\geq 0.01\%$ и $<0.1\%$

Организъм като цяло:	алергична реакция, болка зад гръдната кост, втрисане, оток на лицето, повишена температура
----------------------	--



Сърдечно-съдова система:	Ангина пекторис (вкл. нестабилна), сърдечно-съдово нарушение
Храносмилателна система:	Безапетитие, уригване, стомашно- чревно нарушение, гингивит, хиперплазия на венците, повишена ГТТ, патологични чернодробни функционални тестове, повръщане
Мускулно -скелетна система:	болка по ставите, миалгия
Нервна система:	хипестезия, нарушения на съня, тремор
Дихателна система	епистаксис
Кожа и придатъци	ангиоедема, макулопапулозен обрив, пустулозен обрив, изпотяване, уртикария, везикулобулозен обрив
Сетивни органи:	Зрителни нарушения, болка в очите
Урогенитална система:	дизурия, често уриниране

Най-честите нежелани реакции, въз основа на спонтанни доклади, подредени според честота и телесна система, подредени въз основа на критериите на CIOMS III по честота и COSTART телесна система (5-то издание на Bayer) (n=2886 пациенти, 15.09.1998)

Случаи с честота <0.01%

Организъм като цяло:	анафилактична реакция
Храносмилателна система:	камъни, дизфагия, езофагит, заболяване на венците, запушване на червата, язва на червата, жълтеница, повишена GPT
Кръвна и лимфна система:	левкопения, пурпура
Метаболитни и хранителни нарушения:	хипергликемия, загуба на телесно тегло
Мускуло-скелетна система:	мускулни крампи
Кожа и придатъци	ексфолиативен дерматит, гинекомастия, фоточувствителни дерматити
Сетивни органи:	неясно виждане

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 nifedipin 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 лекарственото вещество 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 със забавено освобождаване на медикамента, като Adalat OROS отстраняването трябва да бъде максимално пълно, включително тънките черва, за да предпази от последваща фатална абсорбция на активната съставка.

Хемодиализата не е препоръчителна, тъй като nifedipine не се диализира, но се препоръчва плазмафереза (значително свързване с протеина, относително малък обем на разпределение).

Ритъмни нарушения от типа на брадикардия могат да се третират симптоматично с β -симпатикомиметици и при животозастрашаващи нарушения на сърдечния ритъм от типа на брадикардия се препоръчва временно поставяне на пейсмейкър.

Хипотензията в резултат на кардиогенен шок и артериална вазодилатация може да се лекува с калций (калциев глюконат 10% 10-20 ml приложен бавно венозно 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 постигнатия ефект.

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

5. Фармакологични данни

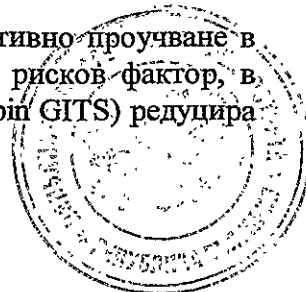
5.1 Фармакодинамични свойства

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

В сърцето nifedipine разширява коронарните артерии, специално големите съдове, дори в свободните участъци на частично стенозираните им области. Nifedipine 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, nifedipine намалява кислородната потребност чрез снижаване на периферното съпротивление (след натоварване). След продължителна употреба nifedipine може също да предпази от образуване на нови атеросклеротични лезии в коронарните артерии.

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

В многонационално, рандомизирано, двойно-сляпо, проспективно проучване в което са участвали 6321 пациенти с наличие на поне един рисков фактор, в продължение на 3 до 4,8 години е доказано, че Adalat (Nifedipin GITS) редуцира



сърдечно-съдовите и мозъчно-съдови инциденти в сравнима степен като стандартна комбинация диуретици.

5.2 Фармакокинетични свойства

Съставът на таблетките Adalat OROS е предназначен да освобождава nifedipine с приблизително постоянна скорост повече от 24 часа. Nifedipine се освобождава от таблетката със скорост от нулев порядък чрез мембранно контролиран, осмотичен push-pull процес. Скоростта на освобождаване е независима от стомашно-чревното pH или перисталтиката. След поглъщане биологично инертните съставки на таблетката остават интактни по време на преминаването през гастро-интестиналния тракт и се елиминират във фекалиите като неразтворима обвивка.

Абсорбция

След перорално приложение nifedipine почти напълно се абсорбира. Системната наличност на орално приетия nifedipine, който е с незабавно освобождаване (Adalat капсули) е 45 - 56%, дължаща се на ефекта на първото преминаване. Бионаличността в steady-state на Adalat OROS таблетки е от 68 - 86% в сравнение с Adalat капсули. Приложението по време на хранене леко променя ранната фаза на абсорбция, но не повлиява степента на лекарствената бионаличност.

Плазмената концентрация на лекарството се повишава с контролирана скорост след прием на доза Adalat OROS и достига плато приблизително 6 до 12 часа след първата доза. След многократно приемане относително постоянни плазмени концентрации на това ниво се поддържат с минимален пик до леки промени за повече от 24-часов интервал (0,9 - 1,2).

Следващата таблица показва пиковите плазмени концентрации (C_{max}) на Adalat OROS таблетки и времето за постигане на пикови плазмени концентрации (t_{max}):

	C_{max} (ng/l)	t_{max} (h)
Adalat OROS 30	20 - 21	12 - 15*
Adalat OROS 60	43 - 55	7 - 9 *

* не е изразено, поради наличие на плато плазмена концентрация

Разпределение

Nifedipine е свързан с плазмения протеин (албумин) около 95%. Времето на полуживот на разпределение след интравенозно приложение е 5 до 6 минути.

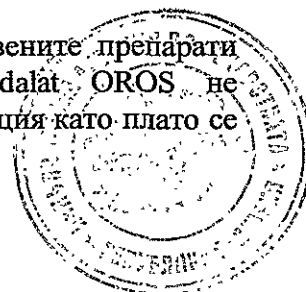
Биотрансформация

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

Nifedipine се екскретира под формата на метаболити предимно през бъбреците и около 5 - 15% чрез жлъчката във фекалиите. Непроменената субстанция се установява само като следи (под 0,1%) в урината.

Елиминиране

Елиминационният полуживот е 1,7 до 3,4 часа при обикновените препарати (Adalat капсули). Полуживотът след приложение на Adalat OROS не представлява важен параметър, тъй като плазмената концентрация като плато се



поддържа по време на освобождаване от таблетките и абсорбция. След освобождаване и абсорбция на последната доза плазмената концентрация намалява с време на елиминиране, както при обикновените лекарствени форми. 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:

LD₅₀ (mg/kg)

	орално	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% коефициент на доверителност

Подостра и субхронична токсичност

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

Кучетата понасят добре доза от 0,1 mg/kg телесно тегло/дневно, въведена парентерално в продължение на 6 дни. Плъхове понасят добре доза от 2,5 mg/kg телесно тегло, приложена интравенозно за период повече от 3 седмици без белези на увреждане.

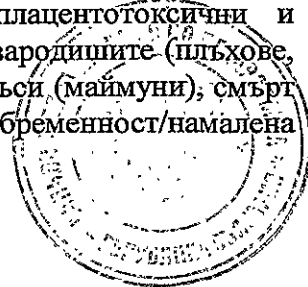
Хронична токсичност: Кучетата понасят добре орално въведена дневна доза от 100 mg/kg т.т. дневно в продължение на повече от една година без токсично увреждане. При плъхове токсичните ефекти се появяват при концентрации над 100 ppm в храната (5 - 7 mg/kg телесно тегло).

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

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

Токсикология на репродукцията:

Доказано е, че nifedipine причинява тератогенни ефекти в плъхове и зайци, включващи аномалии на пръстите. Възможно е аномалиите на пръстите да са в резултат на нарушения на интраутеринното кръвообращение. Приложението на nifedipine 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/намалена



преживяемост на новородените (плъхове, други видове не са изучавани). Всяка една от дозите, свързана с тератогенни, ембриотоксични или фетотоксични ефекти 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

Hydroxypropyl methyl cellulose, Polyethylene oxide, Magnesium stearate, Sodium chloride, Iron oxide red (E 172/C.I.77491), Cellulose acetate, Polyethylene glycol 3350, Hydroxypropyl cellulose, Propylene glycol, Titanium dioxide (E171/C.I.77891)

6.2 Несъвместимости

Няма

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални предупреждения за съхранение

Таблетките трябва да са защитени от влага и светлина. Да се съхранява на места недостъпни за деца.

Да се съхранява при температура под 30 °C.

6.5 Данни за опаковката

28 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Препоръки при употреба

При Adalat OROS лекарственото вещество се съдържа в неабсорбираща се обвивка, която бавно освобождава лекарството за абсорбция в тялото. Когато този процес завърши, празната таблетка се изхвърля от тялото и може да се забележи в изпражненията.

Светлочувствителното лекарствено вещество в Adalat OROS е защитено от светлина вътре и извън неговата опаковка. Таблетките да се отстраняват от фолиото непосредствено преди употреба.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба, производителя Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Germany

8. Страни в които лекарственото средство е регистрирано Германия

9. Дата на последната редакция на текста 05.05.2004

CCDS/Adalat OROS/SPC13 05.05.2004

