

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

АДАЛАТ Айнс 30 mg таблетки с удължено освобождаване
ADALAT Eins 30 mg prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество е: нифедипин (*nifedipine*). Всяка таблетка съдържа 30 mg нифедипин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване.

Кръгла таблетка с фасета и покритие с цвят пепел от рози.

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Към Рег. №	9900383
Разрешение №	17178 / 16.03.2012
Одобрение №	/

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на хипертония.

4.2 Дозировка и начин на приложение

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 Адалат Айнс 30 mg един път дневно (1 x 30 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.

Едновременно приложение на СYP 3A4 инхибитори или СYP 3A4 активатори може да доведе до препоръка за адаптиране на дозата нифедипин или за спиране на употребата на нифедипин изобщо (вж. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Продължителност на лечението

Лекуващият лекар ще определи продължителността на лечението.

Начин на приложение

За перорална употреба



По правило Адалат Ейнс обвити таблетки се поглъщат цели с малко течност, независимо от времето на хранене. Трябва да се избягва сок от грейпфрут (вж. 4.5 Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия).

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 Адалат Ейнс непосредствено след храна, богата на мазнини, могат да се наблюдават повишени максимални плазмени концентрации.

За да се осигури продължително действие и се избягват повишени максимални плазмени концентрации, таблетките Адалат Ейнс във всички случаи трябва да се приемат цели, без да се делят или дъвчат.

Допълнителна информация за специални групи пациенти

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Адалат Ейнс при деца на възраст под 18 години не е установена. Наличните към момента данни за употребата на нифедипин при хипертония са описани в точка 5.1.

Гериатрични пациенти

Фармакокинетиката на Адалат Ейнс се изменя при пациенти в старческа възраст, така че за тях може да са необходими по-ниски поддържащи дози нифедипин в сравнение с по-младите пациенти.

Пациенти с чернодробно увреждане

При пациенти с увредена чернодробна функция може да е необходимо внимателно мониториране и в тежки случаи – намаляване на дозата.

Пациенти с бъбречно увреждане

На основата на фармакокинетични данни за пациенти с увредена бъбречна функция не се изисква корекция на дозата (вж. Фармакокинетика).

4.3 Противопоказания

Адалат Ейнс не трябва да се използва при пациенти с известна свръхчувствителност към нифедипин или някое от помощните вещества (4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нифедипин е противопоказан по време на бременност преди 20 гестационна седмица и по време на кърмене (вж. 4.6 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 ((вж. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

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

Няма данни за безопасността и ефикасността от добре контролирани проучвания при бременни жени (вж. 4.6 Бременност и кърмене).



Проучванията при животни доказват различни ембриотоксични, плацентотоксични и фетотоксични ефекти, когато се прилага по време и след пероид на органогенеза (вижте 5.3 Предклинични данни за безопасност).

От наличните клинични данни не е идентифициран специфичен пренатален риск. Въпреки това са докладвани повишаване на перинатална асфиксия, цезарови сечения, както недоносени и забавяне на интраутеринния растеж. Не е ясно дали тези съобщения се дължат на хипертонията, нейното лечение или специфичен лекарствен ефект.

Наличната информация не е достатъчна, за да се изключат нежеланите лекарствени реакции върху плода и новороденото. Следователно, използването по време на бременност след 20 седмица налага много внимателно оценяване на полза/риск и трябва да се прилага само, ако други терапевтични възможности не са показани или не са ефикасни.

Трябва да се извърши внимателно мониториране на кръвното налягане, когато се предписва нифедипин с магнезиев сулфат интавенозно, поради възможността от силно понижаване на кръвното налягане, което може да увреди и майката, и плода.

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

Нифедипин се метаболизира чрез системата цитохром P450 3A4. Лекарствата, за които известно, че или инхибират или индуцират тази ензимна система, могат да увредят първото преминаване или клирънса на нифедипин (вж. 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие).

Лекарства, които са инхибитори на системата цитохром P450 3A4 и следователно могат да доведат до повишени плазмени концентрации на нифедипин, са:

- антибиотици макролиди (напр. еритромицин),
- анти-HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир),
- азолови антимикотици (напр. кетоконазол),
- антидепресанти нафазодон и флуоксетин,
- хинупристин/далфопристин,
- валпроева киселина,
- циметидин.

При едновременно приложение с тези лекарства, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо, трябва да се има предвид редукция на дозата.

Тъй като лекарственият продукт съдържа лактоза, пациентите с редки вродени проблеми на галактозна непоносимост, Lapp лактозен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

За употреба при специални групи пациенти вижте точка 4.2 Дозировка и начин на приложение.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лекарства, които влияят на нифедипин

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

Степента, както и продължителността на взаимодействията трябва да се имат предвид, когато нифедипин се прилага заедно със следните лекарства:

Рифампицин



Рифампицинът силно индуцира системата цитохром P450 3A4. При едновременно приложение с рифампицин, бионаличността на нифедипин е значително редуцирана и по този начин неговата ефикасност отслабва. Следователно употребата на нифедипин в комбинация с рифампицин е противопоказана (вж. 4.3 Противопоказания)

При едновременно приложение на слаби до умерени инхибитори на системата цитохром P450 3A4, кръвното налягане трябва да се мониторира и ако е необходимо, да се има пред вид редукция на дозата нифедипин (вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

Макролидни антибиотици (напр. еритромицин)

Не са проведени проучвания върху взаимодействието на нифедипин и макролидни антибиотици. Известно е, че макролидните антибиотици инхибират цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на други лекарства. Следователно не може да се изключи потенциал за повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Азитромицинът, въпреки че структурно се отнася към класа на макролидните антибиотици, не причинява инхибиране на CYP3A4.

Анти-HIV протеазни инхибитори (напр. ритонавир)

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и определени протеазни инхибитори. Лекарствата от този клас е известно, че инхибират цитохром P450 3A4. Допълнително е известно, че лекарствата от този тип инхибират *in vitro* цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на нифедипин. Когато се прилагат заедно с нифедипин, не може да се изключи значително повишаване на плазмените концентрации на нифедипин, дължащо се на понижен метаболизъм на първо преминаване и намалено елиминиране (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Азолови антимикотици (напр. кетоконазол)

Все още не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и азолови антимикотици. Известно е, че лекарствата от този клас 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 (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Флуоксетин

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и флуоксетин. Доказано е, че флуоксетин инхибира *in vitro* цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на нифедипин. Следователно не може да се изключи повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства. (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Нефазодон

Все още не е проведено клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и нефазодон. Известно е, че нефазодон инхибира цитохром P450 3A4 медирания метаболизъм на други лекарства. Следователно не може да се изключи повишаване плазмените концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Хинупристин/Далфопристин

Едновременното приложение на хинупристин/далфопристин и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

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 калциевия антагонист нимодипин, чрез ензимна инхибция, следователно не може да се изключи повишаване на плазмените концентрации на нифедипин и повишаване на ефикасността (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Циметидин

Поради инхибирането на системата цитохром P450 3A4, циметидинът повишава плазмените концентрации на нифедипин и може да потенцира антихипертензивния ефект (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

Други проучвания

Цизаприд

Едновременното приложение на цизаприд и нифедипин може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин.

Антиепилептични лекарства, като фенитоин, карбамазепин и фенobarбитон, индуциращи системата цитохром P450 3A4

Фенитоин индуцира системата цитохром P450 3A4. При едновременно приложение с фенитоин, бионаличността на нифедипин се намалява и по този начин отслабва неговата ефикасност. Когато двете лекарства се прилагат едновременно, клиничният отговор към нифидепин трябва да се мониторира 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.

Не са проведени официални клинични проучвания за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и карбамазепин или фенobarбитон. Доказано е, че двете лекарства намаляват плазмените концентрации на структурно наподобяващ, блокиращ калциевите канали нимодипин чрез ензимна индукция и не може да се изключи понижаване на плазмените концентрации и понижаване ефикасността на нифедипин.

Влияние на нифедипин върху другите лекарства:

Лекарства, понижавачи кръвното налягане

Нифидипин може да засили ефекта на лекарствата, които понижават кръвното налягане, когато се прилагат едновременно, като:

- диуретици,
- β -блокери,
- ACE-инхибитори,
- Ангиотензин I (A1) рецептор-антагонисти,
- други калциеви антагонисти,
- α -адренергични блокери,
- PDE5 ихибитори,
- α -метилдопа.

Когато нифедипин се прилага едновременно с β -блокери, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран, тъй като е възможно влошаване на сърдечната недостатъчност, което може да се получи в изолирани случаи.

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



Хинидин

Когато нифедипин и хинидин се прилагат едновременно, концентрацията на хинидина се намалява или след прекъсване на нифедипин, в отделни случаи е наблюдавано значително повишаване на плазмената концентрация на хинидин. Поради тази причина, когато нифедипин 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 за повишени плазмени концентрации на нифедипин при едновременно приложение на двете лекарства, докато други автори не установяват 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.

Такролимус

Доказано е, че такролимус се метаболизира чрез 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 монитират и ако е необходимо, дозата на такролимус се намаляват.

Взаимодействия лекарство-храна

Сок от грейпфрут

Сокът от грейпфрут инхибира системата цитохром P450 3A4. Приложението на нифедипин заедно със сок от грейпфрут може да доведе до повишени плазмени концентрации на нифедипин и удължено време на действие, дължащи се на понижен метаболизъм на първото преминаване. В следствие ефектът на понижаване на кръвното налягане може да бъде засилен. След редовен прием на сок от грейпфрут този ефект може да продължи най-малко 3 дни след последния прием на сок от грейпфрут.

Следователно приемът на грейпфрут / сок от грейпфрут трябва да се избягва, докато се взема нифедипин (вж. 4.2 Дозировка и начин на приложение).

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 променя 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 доксazosин 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 орлистат 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

Нифедипин може да доведе до фалшиво повишени стойности на ванил-бадемовата киселина в урината, отчетени спектрофотометрично. Измерването с HPLC е неприложимо.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

Нифедипин е противопоказан при бременност преди 20 седмица (вж. 4.3 Противопоказания).

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

А) При проучвания при животни е доказано, че нифедипин причинява ембриотоксични, фетотоксични и тератогенни ефекти (вж. 5.3 Преклинични данни за безопасност).

Б) Доказано е, че нифедипин причинява тератогенни увреждания при плъхове, мишки и зайци, включително аномалии на пръстите, малформации на крайниците, вродена цепка на небцето, вродена цепка на гръдната кост и малформации на ребрата.



Възможно е аномалиите на пръстите и малформациите на крайниците да са в резултат на нарушено интраутеринно кръвообращение, но са наблюдавани също при животни, които са лекувани само с нифедипин след края на периода на органогенезата.

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, 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.

Кърмене

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

Ин витро оплождане

В единични случаи на *ин витро* оплождане 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, като нифедипин.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Реакциите към лекарството, които варират 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 лечението и в комбинация с алкохол.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции, въз основа на плацебо-контролирани клинични проучвания с нифедипин, подредени въз основа на критериите на CIOMS III по честота (база данни от клинично проучване: нифедипин n=2661; плацебо n=1486; статус 22 февруари 2006 и клинично проучване ACTION: нифедипин n=3825; плацебо n=3840) са представени на таблицата по-долу:

Нежеланите лекарствени реакции, представени като "чести" са наблюдавани с честота под 3%, с изключение оток (9,9%) и главоболие (3,9%).

Честотата на съобщаваните нежеланите реакции с нифедипин са сумирани в таблицата по-долу. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност. Реакциите са определени като чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) и редки ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$). Нежеланите лекарствени реакции, определени само въз основа на продължаващо постмаркетингово наблюдение и честотата на които не може да бъде оценена, са представени като неизвестни.

MedDRA-база данни на системото-органични класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Неизвестни
Нарушения на кръвта и лимфната система				Агранулоцитоза, Левкопения



MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Неизвестни
Нарушения на имунната система		Алергична реакция, Алергичен оток/ангиоедем (вкл. оток на ларинкса*)	Сърбеж Уртикария Обрив	Анафилактична/ Анафилактоидна реакция
Психиатрични нарушения		Реакции на безпокойство, Нарушения на съня		
Нарушения на метаболизма и храненето				Хипергликемия
Нарушения на нервната система	Главоболие	Световъртеж, Мигрена, Замаяност, Тремор	Пар-/ Дизестезия	Хипоастезия, Сънливост
Зрителни нарушения		Зрителни нарушения		Болка в окото
Сърдечни нарушения		Тахикардия, Сърцебиене		Болка в гърдите (Стенокардия)
Съдови нарушения	Оток, Вазодилатация	Хипотония, Синкоп		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		Кръвотечение от носа, Назална конгестия		Задух
Стомашно-чревни нарушения	Запек	Стомашно-чревна и коремна болка, Гадене, Диспепсия, Метеоризъм, Сухота в устата	Хиперплазия на венците	Повръщане, Гастрорезофагеална сфинктерна недостатъчност
Хепатобилиарни нарушения		Преходно повишаване на чернодробните ензими		Жълтеница
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Еритема		Токсична епидермална некролиза, Фоточувствителна алергична реакция, Изразена пурпура



MedDRA-база данни на системно-органични класове	Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)	Нечести $\geq 1/1000$ до $< 1/100$	Редки $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$	Неизвестни
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Мускулни крампи, Оток на ставите		Артралгия, Миалгия
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища		Полиурия, Дизурия		
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата		Еректилна дисфункция		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чувство на неразположение	Неспецифична болка, Втрисане		

* Може да бъде животозастрашаващо

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 лекарственото вещество и като приоритет – възстановяване на стабилно сърдечносъдово състояние.

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

Особено в случаи на интоксикация с лекарства със забавено освобождаване, като Адалат Айнс, елиминирането трябва да бъде максимално пълно, включително тънките черва, за да се предотврати последваща фатална абсорбция на активната съставка.

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

Брадикардичните ритъмни нарушения могат да се третират симптоматично с β -симпатикомиметици и при животозастрашаващи брадикардични нарушения на сърдечния ритъм се препоръчва временно поставяне на пейсмейкър.

Хипотонията в резултат на кардиогенен шок и артериална вазодилатация може да се лекува 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 постигнатия ефект.

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: селективни калциеви антагонисти с предимно съдово действие; дихидропиридинови производни, АТС код: C08C A05.

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

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

Нифедипин намалява тонуса на гладката мускулатура в артериолите, 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 нифедипин повишава екскрецията на натрий и вода при кратка и продължителна употреба. Понижаващият ефект върху кръвното налягане на нифедипин е особено добре проявен при пациенти с артериална хипертония.

При синдром на Рейно, нифедипин може да предотврати или да намали появата на дигиталисов вазоспазм.

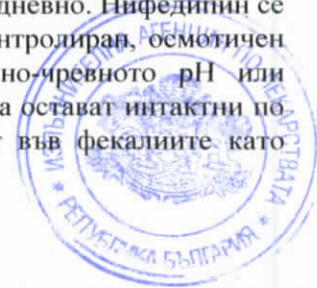
Педиатрична популация:

Налична е ограничена информация при сравнение на нифедипин с други антихипертензивни продукти, както за остра хипертония, така и за продължителна хипертония с различни лекарствени форми и различни количества на активното вещество.

Антихипертензивните ефекти на нифедипин са доказани, но препоръките за дозиране, безопасността при продължителна употреба и ефектът върху сърдечносъдовия статус остават неустановени. Липсват педиатрични дозови форми.

5.2 Фармакокинетични свойства

Съставът на таблетките Адалат Ейнс е предназначен да освобождава нифедипин с приблизително постоянна скорост повече от 24 часа, което позволява лечение с прием веднъж дневно. Нифедипин се освобождава от таблетката със скорост от нулев порядък чрез мембранно контролиран, осмотичен push-pull процес. Скоростта на освобождаване е независима от стомашно-чревното рН 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 нифедипин почти напълно се абсорбира. Системната наличност на перорално приетия нифедипин, който е с незабавно освобождаване (Адалат капсули) е 45 - 56%, дължаща се на ефекта на първото преминаване. Бионаличността в равновесна концентрация на Адалат Айнс таблетки е от 84 - 89% в сравнение с Адалат капсули.

Когато таблетките се вземат заедно с храна, абсорбцията може да се забави, но не се редуцира.

Когато се взема Адалат Айнс таблетки непосредствено след храна с високо съдържание на мазнини, могат да се появят повишени максимални плазмени концентрации.

Следващата таблица показва максималните плазмени концентрации (C_{max}) и времето за постигане на максималните плазмени концентрации (t_{max}), след многократно дозиране на Адалат Айнс 30 mg и Адалат Айнс 60 mg таблетки:

Доза	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)
Адалат Ейнс 30 mg	30-44	Приблизително 3
Адалат Ейнс 60 mg	72-97	Приблизително 3

Разпределение

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

Биотрансформация

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

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

Елиминиране

Крайният елиминационен полуживот на Адалат Айнс е 5 до 7 часа.

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 (вж. 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните изпитвания за остра и хронична токсичност, генотоксичност и карциногенен потенциал.

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% доверителен интервал

Подостра и субхронична токсичност:

Дневна перорална 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 перорално въведена дневна доза от 100 mg/kg телесно тегло 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 нифедипин.

Мутагенност:

За да се оценят мутагенните ефекти на нифедипин са извършени тест на Еймс, доминантен летален тест и микронуклеарен тест върху мишки. Няма данни за мутагенен ефект на нифедипин.

Токсикология на репродукцията:

Доказано е, че нифедипин причинява тератогенни ефекти в плъхове, мишки и зайци, включващи дигиталисови аномалии на пръстите, малформации на крайниците, вродена цепка на небцето, вродена цепка на гръдната кост и малформации на ребрата.

Възможно е дигиталисовите аномалии и малформации на крайниците да са в резултат на нарушения на интраутеринното кръвообращение, но са наблюдавани също при животни, които са лекувани само с нифедипин след края на периода на органогенезата.

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/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 (вж. 4.6 Бременност и кърмене).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Хидроксипропил целулоза (със средна плътност),
Хидроксипропил целулоза (с ниска плътност),
Лактоза монохидрат



Царевично нишесте
Микрокристална целулоза
Силициев диоксид, безводен
Кросповидон
Магнезиев стеарат
Хипромелоза
Макрогол 4000 (полиетилен гликол)
Железен оксид червен (Е 172)
Титанов диоксид (Е171).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на 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 °С.

6.5 Данни за опаковката

30 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Светлочувствителната активна съставка, съдържаща се в Адалат Айнс е защитена от светлина вътре и извън неговата опаковка. Таблетките трябва да се изваждат от опаковката само непосредствено преди употреба.

За да се защити активната съставка нифедипин, съдържаща се в таблетката, от светлина, за да се осигури дълготрайно действие и за да се избегнат повишени максимални плазмени концентрации, таблетките Адалат Айнс трябва да се поглъщат винаги цели, без да се делят или дъвчат.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

II-12174/23.02.2011 (Per. № 9900383)

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



Дата на първо разрешаване: 15.12.1999 г.
Дата на последно подновяване: 23.02.2011 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

XX/XXXX

