

Version 7.2, 10/2006

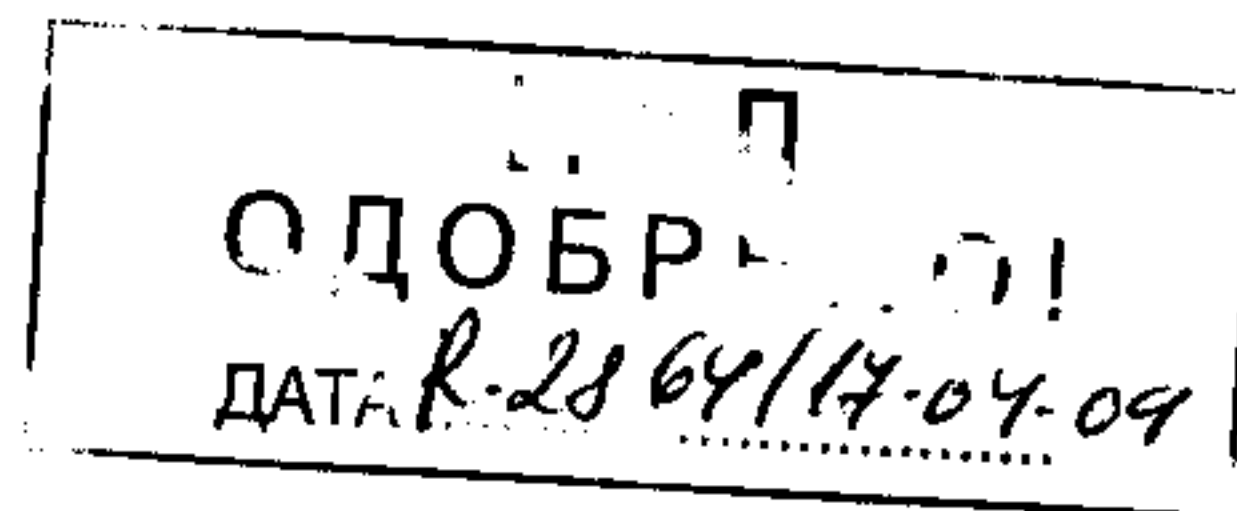
Rev.1 07/2008

ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

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



АДАЛАТ® Айнс 60 mg таблетки с удължено освобождаване
ADALAT® Eins 60 mg, prolonged release tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество е: нифедипин (*nifedipine*). Всяка таблетка Адалат Айнс 30 mg, 60 mg съдържа съответно 30 mg, 60 mg нифедипин.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки с удължено освобождаване

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)
	1 таблетка Адалат Айнс 60 mg 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



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

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 Адалат Ейнс обвити таблетки 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 обвитите таблетки Адалат Ейнс във всички случаи трябва да се приемат цели, без да се делят или дъвчат.

4.3 Противопоказания

Адалат Ейнс не трябва да се използва при пациенти с известна свръхчувствителност към нифедипин или някое от помощните вещества.

Нифедипин е противопоказан по време на бременност преди 20 гестационна седмица и по време на 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. *“Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействия”*).

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.

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

От наличните клинични данни не е идентифициран специфичен пренатален риск. Въпреки това са докладвани повишаване на перинатална асфиксия, цезарово сечение, 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. *“Взаимодействие с други лекарства или други форми на взаимодействие”*).

Лекарства, които са слаби до умерени 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. кетоназол),
- 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, Лап лактозен дефицит или глюкозно-галактозна малабсорбция не трябва да вземат това лекарство.

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:

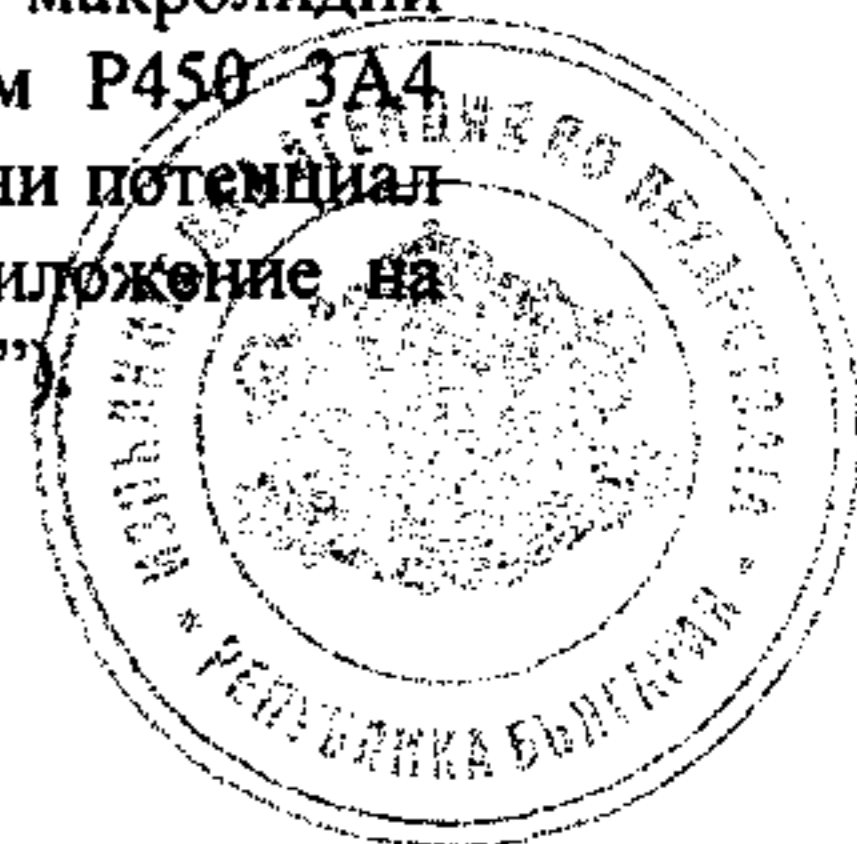
Рифампицин

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. *“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. *“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. *“Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”*).



Азитромицинът, въпреки че структурно се отнася към класа на макролидните антибиотици не причиняват 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. *“Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”*).

Азолови антимиотици (напр. кетоконазол)

Все още не е проведено официално клинично проучване за изследване на потенциала на лекарствено взаимодействие между нифедипин и азолови антимиотици. 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. *“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. *“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. *“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. *“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 инхибиция, следователно не може да се изключи повишаване на плазмените концентрации на нифедипин и повишаване на ефикасността (вж. *“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. *“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 нифедипин 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

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

- диуретици,
- β -блокери,
- ACE-инхибитори,
- A1-антагонисти,
- други калциеви антагонисти,
- α -адренергични блокери,
- PDE5 инхибитори,
- α -метилдопа.

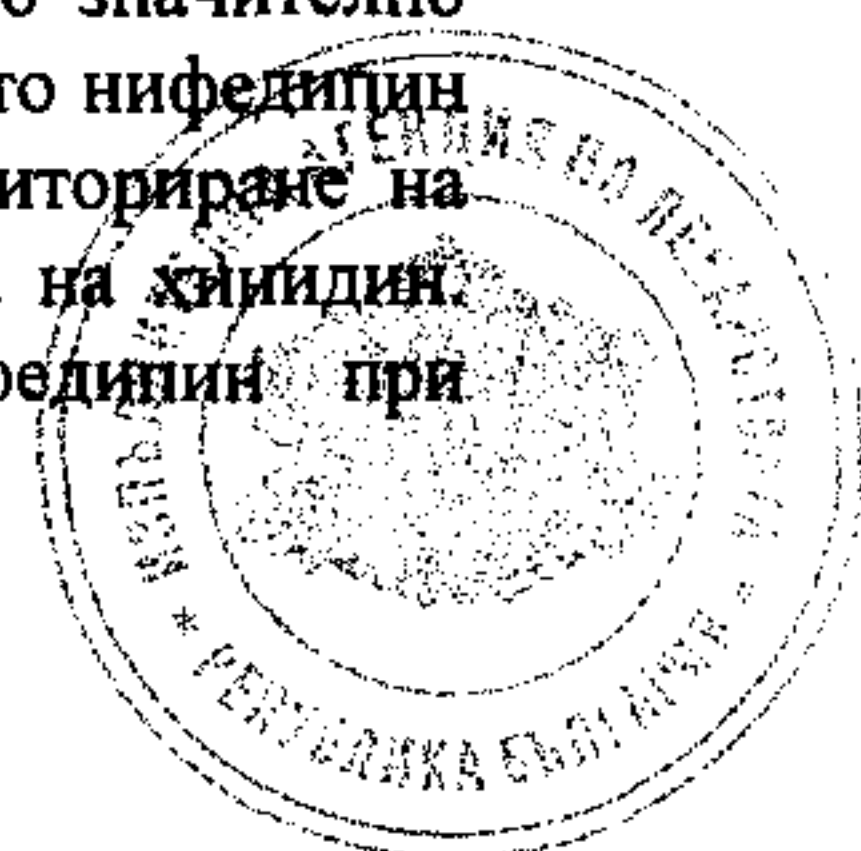
Когато нифедипин се прилага едновременно с β -блокери, пациентът трябва да бъде внимателно мониториран, тъй като е възможно влошаване на сърдечната недостатъчност, което е може да се получи в изолирани случаи.

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 мониторират 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. "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 доксазосин няма влияние върху фармакокинетиката на нифедипин.

Ирбесартан



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.

В единични случаи на *in vitro* 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 *in vitro* и ако няма друго обяснение, като възможна причина за това могат да се приемат калциевите антагонисти като нифедипин.

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.

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

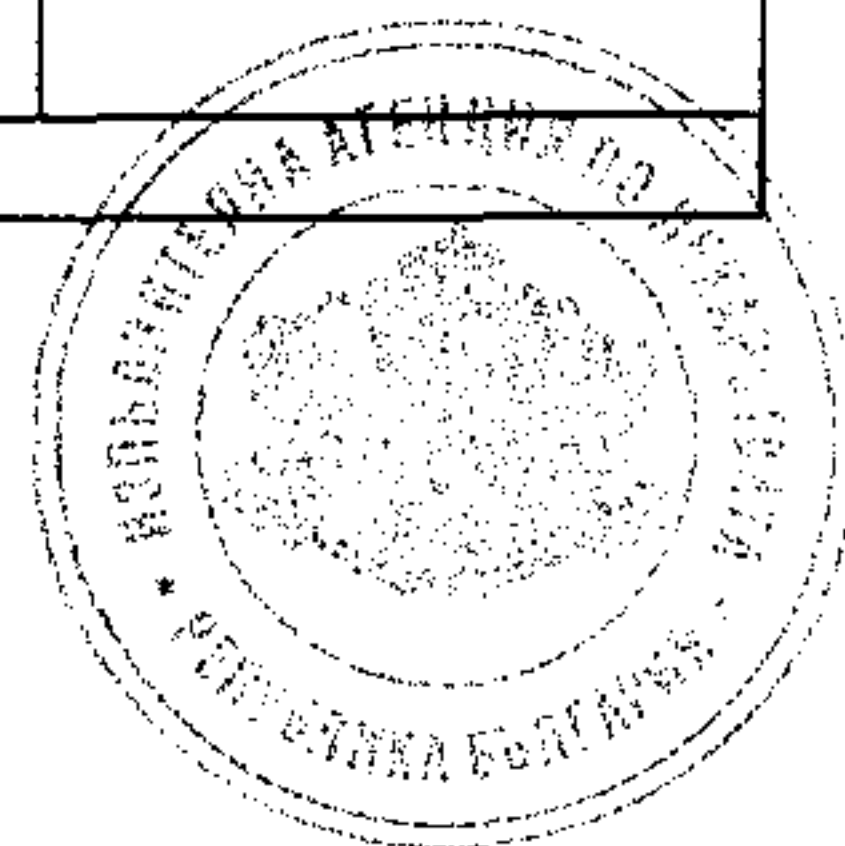
Нежеланите лекарствени реакции, въз основа на плацебо-контролирани клинични проучвания с нифедипин, подредени въз основа на критериите на CIOMS III по честота (база данни от клинично проучване: нифедипин n= 2 661; плацебо n= 1 486; статус 22 февруари 2006 и клинично проучване ACTION: нифедипин n= 3 825; плацебо n= 3 840) 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%).

Нежеланите лекарствени реакции, представени от постмаркетингови съобщения (статус: 15 февруари 2006) са представени в **bold italic**.

(n=9566 пациенти, 13.10.1998)

Клинично описание	Чести >1% до <10%	Нечести >0,1% до <1%	Редки >0,01% до <0,1%	Много редки <0,01%
Нарушения на имунната система				
Остри реакции на свръхчувствителност		Алергична реакция Алергичен оток/ангиоедем	Сърбеж Уртикария Обрив	Анафилактична/ анафилактоидна реакция
Психиатрични нарушения				



Клинично описание	Чести >1% до <10%	Нечести >0,1% до <1%	Редки >0,01% до <0,1%	Много редки <0,01%
Промени в поведението и нарушения в съня		Реакции на безпокойство Нарушения на съня		
Нарушения на нервната система				
Неспецифични мозъчно-съдови симптоми	Главоболие	Световъртеж Мигрена		
Неспецифични неврологични симптоми		Замаяност Тремор		
Неспецифична увредена периферна перцепция			Пар-/ дизестезия	
Зрителни нарушения				
Неспецифични зрителни нарушения		Зрителни нарушения		
Сърдечни нарушения				
Неспецифични аритмии		Тахикардия Сърцебиене		
Съдови нарушения				
Неспецифични съдови нарушения	Оток Вазодилатация	Хипотония Синкоп		
Дихателни нарушения				
Симптоми на горния дихателен тракт		Кръвотечение от носа Назална конгестия		Задух
Стомашно-чревни нарушения				
Стомашно-чревни симптоми	Запек	Стомашно-чревна и коремна болка Гадене Диспепсия Метеоризъм Сухота в устата	Хиперплазия на венците	Камъни Дисфагия Запушване на червата Язва на червата Повръщане
Жлъчно-чернодробни нарушения				



Клинично описание	Чести >1% до <10%	Нечести >0,1% до <1%	Редки >0,01% до <0,1%	Много редки <0,01%
Леки до умерени чернодробни реакции		Преходно повишаване на чернодробните ензими		
Кожа и нарушения на подкожните тъкани				
Неспецифични кожни реакции		Еритема		
Нарушения на мускулно скелетната система и нарушения на съединителната тъкан				
Неспецифични ставни и мускулни нарушения		Мускулни крампи Оток на ставите		
Бъбречни и нарушения на пикочните пътища				
Нарушения на пикочните пътища		Полиурия Дизурия		
Нарушения на репродуктивната система				
Сексуална дисфункция		Еректилна дисфункция		
Общи нарушения и нарушения на мястото на приложение				
Общо чувство за болест	не добро самочувствие	Неспецифична болка Втрисане		

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 с приоритет е възстановяването на стабилно сърдечно-съдово състояние.

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 нифедипин СС елиминирането трябва да бъде максимално пълно, включително тънките черва, за да 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 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 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 трансмембрания 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 рефлукторно 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.

5.2 Фармакокинетични свойства



Съставът на таблетките Адалат Ейнс е предназначен да освобождава нифедипин с приблизително постоянна скорост повече от 24 часа. 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 Ейнс 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 нифедипин СС обвити 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 Ейнс 30 mg, Адалат Ейнс 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 1%) в урината.

Елиминиране

Крайният елиминационен полуживот е 5 до 7 часа на нифедипин СС.

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

Предклиничните данни не разкриват специална опасност за хора, въз основа на общоприетите проучвания на остра и хронична токсичност, генотоксичност и канцерогенен 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% коефициент на доверителност

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 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 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 аномалии на пръстите, малформации на крайниците, вродена цепка на небцето, вродена цепка на гръдната кост и малформации на ребрата.

Възможно е аномалиите на пръстите 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества



хидроксипропил целулоза с ниска плътност, лактоза монохидрат, царевично нишесте, микрокристална целулоза, високо диспергиран диоксид, неразтворим поливинилпиролон (кросповидон), магнезиев стеарат, хидроксипропил метил целулоза, полиетилен гликол 4000, железен оксид червен (E 172), титанов диоксид (E171).

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.

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

6.5 Данни за опаковката

28 таблетки с удължено освобождаване.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer Schering Pharma AG
13342 Berlin
Германия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Адалат Ейнс 30 mg - II-11239/26.07.2005

Адалат Ейнс 60 mg - II-11240/26.07.2005

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

Дата на първо разрешаване: 15.12.1999 г.

Дата на последно подновяване: 26.07.2005 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА



04/2009

