

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. Наименование на лекарствения продукт

Nifedipin

### 2. Количествен и качествен състав

Състав на една обвита таблетка:

Nifedipine /като 100%/ 10 mg

### 3. Лекарствена форма

Обвити таблетки

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

- За лечение на коронарна болест:
  - хронична стабилна ангина пекторис в комбинация с бета-блокери
  - вазоспастична ангина (ангина на Prinzmetal)
- За лечение на повишено артериално налягане (есенциална хипертония след клинична оценка)

#### 4.2. Начин на приложение и дозировка

Таблетките се вземат обикновено след храна, без дъвчене, с малко течност.

Лечението започва с 10 мг Нифедипин 2-3 пъти дневно. В повечето случаи повишаване на дозата трябва да става през 7-10 дневен период, така че лекарят да прецени отговора на всяка доза и да проследи артериалното налягане преди преминаване на по-високи дози.

Ориентировъчните дозировки при отделните показания на продукта са:

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-6683/20.03.2015	
630/03.12.2002	<i>Меркел</i>



1. При коронарна болест:

- при хронична стабилна ангина пекторис се прилага 3 пъти по 10-20 mg (1-2 обвити таблетки) дневно;
- при вазоспастична ангина се прилага 3 пъти по 10-20 mg дневно. Ако е необходима по-висока дозировка, то тя трябва да се повишава постепенно, първо на 4 пъти по 20 mg, а след това до 6 пъти по 20 mg.

2. При повишено артериално налягане се прилага 3 пъти по 10-20 mg дневно.

**4.3. Противопоказания**

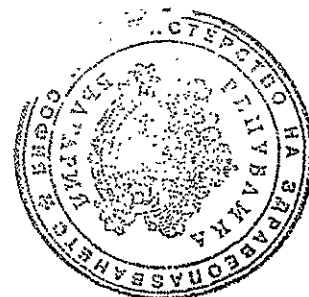
Свръхчувствителност към някоя от съставките на продукта, кардиогенен шок, високостепенна аортна стеноза, нестабилна ангина, миокарден инфаркт в първите 4 седмици.

**4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Понеже Нифедипин намалява периферното съдово съпротивление, е необходимо внимателно следене на кръвното налягане при започване на лечението и намиране на нужната доза.

Особено внимание се налага за пациенти, вземащи лекарства, които намаляват кръвното налягане.

При приложението на продукта може да се наблюдават леки до умерени периферни отоци, дължащи се на артериална вазодилатация. Тези отоци се явяват първоначално по долните крайници и обикновено се повлияват от диуретици. При пациенти, чиято ангина е усложнена от застойна сърдечна слабост, тези периферни отоци трябва да се

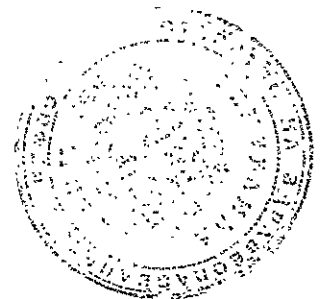


отграничат от възможността за засилване на лявокамерната дисфункция.

Тежка хипотония и/или задръжка на течности са съобщени при пациенти, получаващи Нифедипин заедно с бета блокери, подложени на коронарен бай пас хирургия, използваща високи дози анестезия с фентанил. При лекувани с Нифедипин пациенти, когато се обмисля анестезия с високи дози фентанил, ако състоянието на пациента позволява, трябва да има достатъчно време (най-малко 36 часа) от спирането му преди хирургията.

Рядко, пациенти с тежка обструктивна коронарна болест, показват увеличаване в честотата, продължителността и/или тежестта на ангина при започване или увеличаване дозата на Нифедипин. Механизмът на този ефект се дължи на факта, че Нифедипин увеличава сърдечната честота и съответно кислородната консумация на миокарда.

Пациенти, при които скоро е спряна терапията с бета-блокери, могат да развият синдром на отнемане със засилване на ангина, вероятно свързано с повишена чувствителност към катехоламините. Започване на лечение с Нифедипин не ще предпази от тая проява и може да се очаква, че ще се засили, поради рефлексно катехоламиново освобождаване. Има съобщения, че понякога при отнемане на бета-блокери и започване на лечение с Нифедипин има зачестяване на ангинозните пристъпи. Важно е постепенно да се намалява дозата на бета-блокера, ако е възможно, вместо внезапното им спиране преди започване на лечението с Нифедипин.



Лекарственият продукт съдържа като помощно вещество пшенично нишесте, което може да представлява опасност за хора с глутенова ентеропатия.

#### *4.5. Лекарствени взаимодействия*

Всички лекарства, причиняващи хипотония, могат да засилят хипотензивният ефект на Нифедипин.

Прилагането на Нифедипин с дигоксин увеличава плазмените нива на дигоксина.

Нифедипин може да удължи протромбиновото време при пациенти, вземащи кумаринови антикоагуланти.

Симетидин и в по-малка степен ранитидин повишават нифедипиновите концентрации. Ефектът, може би, е осъществен чрез познатото потискане от симетидина на чернодробния цитохром Р-450.

Възможно е Нифедипин да намали плазмените нива на хинидина.

Карпамазепин, фенобарбитал, фенитоин и рифампин могат да намалят нифедипиновата концентрация, влияейки върху метаболизма му.

Индометацин, а вероятно и другите нестероидни противовъзпалителни средства, могат да противодействат на антихипертензивния ефект на калциевите антагонисти чрез подтискане на бъбречната простагландинова синтеза и/или чрез задръжка на натрий и вода.

Съвместното използване на литий с калциевите антагонисти може да доведе до невротоксичност под формата на гадене, повръщане, диария, атаксия, тремор, шум в ушите.

Нифедипин може да инхибира метаболизма на цитохром Р450 ензимна система и това да доведе до повишени концентрации и токсичност на циклоспорин.

Употребата на натурален сок от грейпфрут подтиска разграждането на Нифедипин, в резултат от което плазмените му концентрации се повишават, а това може да доведе до рязко понижаване на артериалното налягане.

Итраконазол може да инхибира метаболизма на Нифедипин и да повиши плазмените му концентрации.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

Няма достатъчни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Нифедипин може да бъде използван по време на бременността само, ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск. Въпреки че Нифедипин преминава плацентарната бариера, изглежда няма тератогенен ефект и е считан като клас С агент. Не са съобщени нежелани ефекти върху майката и плода при дълга употреба на Нифедипин преди и по време на бременността.

Нифедипин се излъчва в човешкото мляко, затова трябва да се вземе решение да се спре кърменето или да се прекъсне лекарството, вземайки под внимание важността на лекарството за майката.

#### **4.7. Влияние върху активното внимание, способността за шофиране и работа с машини**

При започване и уточняване дозата на Нифедипин пациентите не трябва да извършват потенциално опасни дейности или да карат превозни средства, тъй като една хипотония може да доведе до инциденти.



#### 4.8. *Нежелани лекарствени реакции*

Нежеланите реакции са чести, но обикновено несериозни и рядко налагат прекъсване на лечението. Повечето са очаквана последица на вазодилаторните ефекти на Нифедипин.

Най-честите нежелани явления, приблизително 10% са периферен оток, замаяност, световъртеж, гадене, главоболие, зачервяване, слабост; около 5% - транзиторна хипотония; около 2% и по-малко - сърцебиене, диария, разстройство в съня, мускулни крампи, сърбеж, уртикария, температура, сексуални разстройства, тревожност, тремор, неясно виждане, нарушение в равновесието; около 0,5% - синкоп и под 0,5% - тромбоцитопения, анемия, левкопения, алергичен хепатит, хиперплазия на венците, депресия, транзиторна слепота, артрит с ANA (+).

Някои от тези нежелани ефекти са дозозависими. Преходна хипотония, която обикновено е лека до умерена рядко изисква спиране на лечението. Много рядко въвеждането на Нифедипин може да доведе до усилване на ангинозната болка, вероятно поради придружаваща хипотония.

Нифедипин, подобно на другите калциеви блокери, намалява тромбоцитната агрегация *in vitro*. Ограничени клинични проучвания показват умерено статистично—сигнификантно намаление на тромбоцитната агрегация и увеличение времето на кървене при някои пациенти. Има съобщение за позитивен директен тест на Coombs с/без хемолитична анемия.

Обратимо повишаване на серумните урея и креатинин са съобщени при отделни пациенти с предшестваща хронична бъбречна



недостатъчност, въпреки че Нифедипин е използван безопасно при пациенти с бъбречна дисфункция.

Рядко, обикновено транзиторно, но понякога сигнификантно, може да се повишат такива ензими като алкална фосфатаза, СРК, LDH, SGOT и SGPT. Тези лабораторни промени рядко се съчетават с клинични симптоми при все, че има съобщения за холестаза с/без жълтеница, както и за алергичен хепатит.

#### **4.9. Предозиране**

Клинично значима хипотония, поради предозиране с Нифедипин изисква активно мониториране на сърдечната и белодробната функция, повдигане на крайниците, внимание за циркулиращия обем течности и урина. Вазоконстриктори (напр. норадреналин) може да са полезни във възстановяване на съдовия тонус и кръвното налягане при условие, че няма контраиндикации за използването им. При пациенти с увредена чернодробна функция времето за излъчване на Нифедипин се очаква да е удължено. Тъй като степента на свързване със серумните протеини е висока, диализата вероятно не е от полза.

### **5. Фармакологични данни**

#### **5.1. Фармакодинамика**

Нифедипин е дехидропиридинов блокер на калциевите канали с периферни и коронарни вазодилаторни свойства. Нифедипин действа избирателно на бавните калциеви канали, като инхибира проникването на калциевия йон в клетките. Нифедипин, за разлика от верапамил предизвиква барорецепторно симпатиково активиране и затова няма кардиодепресивен ефект.

Нифедипин дилатира главните коронарни артерии и артериоли в нормалните и в исхемичните зони, като инхибира коронарния спазъм. Това свойство увеличава миокардното O<sub>2</sub> освобождаване при пациенти с коронарен спазъм и е отговорно за ефективността на нифедипин при вазоспастичната ангина.

Нифедипин намалява артериалното налягане в покой и на дадено ниво на усилие чрез дилатиране на периферните артериоли и намаляване на периферното съпротивление (след натоварване), срещу което сърцето работи. Това отбременяване на сърцето намалява миокардната енергийна консумация и кислородните нужди и вероятно е отговорно за ефективността на нифедипин при хронична стабилна ангина.

### 5.2. Фармакокинетика

Нифедипин напълно и бързо се резорбира от гастроинтестиналният тракт след приемане през устата. Лекарството се открива в серума 10 мин след оралното приемане. Времето за неговата максимална плазмена концентрация ( $t_{max}$ ) е 1 до 2 часа за таблетните форми. Времето на полуелиминиране ( $t_{1/2}$ ) на нифедипин в плазмата е приблизително 2 часа и не се променя сигнификантно с дозата.

Бионаличността е пропорционална на доза от 10 до 30 mg. Има малки разлики в относителната бионаличност, когато нифедипин е даден орално и е погълнат цял, сдъвкан и погълнат или сдъвкан и държан сублингвално. Сдъвкането преди поглъщането дава малко по-ранна плазмена концентрация, отколкото, ако е погълнат интактен.

Степента на свързване със серумните протеини за нифедипин е висока (92-98%).



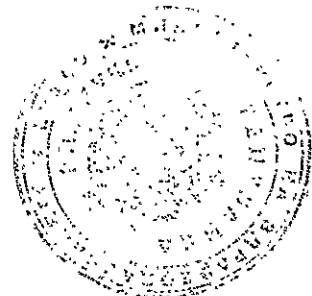


Нифедипин екстензивно се превръща до силно водно-разтворими неактивни метаболити и приблизително 80% от нифедипина и метаболитите се елиминират чрез бъбреците. Само следи (по-малко от 0,1% от дозата) от непромемената форма може да бъде открита в урината. Остатъкът се екскретира с изпражненията в метаболизирана форма, най-вероятно като резултат от жлъчна екскреция. Така, фармакокинетиката на нифедипина не е повлияна сигнификантно от степента на бъбречната увреда. При пациенти на хемодиализа или хронична перитонеална диализа няма сигнификантна промяна във фармакокинетиката на нифедипин.

Понеже чернодробната биотрансформация е доминиращият път за нифедипин, фармакокинетиката може да бъде променена при пациенти с хронична чернодробна болест. Пациенти с чернодробна увреда (чернодробна цироза) имат по-дълъг полуживот и по-висока бионаличност на нифедипин, отколкото здрави доброволци. Свързването с протеините може да е силно намалено при пациенти с бъбречна или чернодробна увреда.

#### **Собствени данни**

Резултатите от едноцентрово, рандомизирано, отворено, кръстосано, фаза I/IV с два периода на третиране клинично изпитване на сравнителната бионаличност на Nifedipin, обвити таблетки (Софарма, тест форма) и Согинфар обвити таблетки (AWD GmbH, референтна форма), съдържащи 10 mg nifedipine, прилагани орално като еднократна доза 20 mg (2 таблетки x 10 mg) на 19 здрави доброволци на гладно демонстрират следното:



Нифедипин обвити таблетки 10 мг (Софарма, тест форма) достига максимални плазмени концентрации от порядъка на  $41.01 \pm 17.72 \mu\text{g/L}$  след перорален прием.

Времето за достигане на максимални плазмени концентрации ( $t_{\text{max}}$ ) е  $2.1 \pm 1.1$  часа.

Времето на полуживот ( $t_{1/2}$ ) на Нифедипин в плазмата е приблизително  $4.8 \pm 3.5$  часа, при средно остатъчно време (MRT) –  $4.5 \pm 0.7$  h часа.

### **5.3. Предклинични данни за безопасност**

Нифедипин прилаган перорално при плъхове в продължение на две години не е показал канцерогенен ефект.

In vivo проведено изследване не е показало данни за мутагенен ефект на продукта.

Нифедипин прилаган при плъхове в дози 30 пъти по-високи от максималните дози при хора, намалява фертилността и показва данни за тератогенен ефект.

Нифедипин показва данни за ембриотоксичност (намалява феталното тегло, увеличава феталната смъртност, намалява неонаталната преживяемост) при плъхове, мишки и зайци в дози от 3 до 10 пъти по-високи от препоръчаните дози при хора.

Нифедипин прилаган при плъхове в дози 3 пъти по-високи от максималните дози при хора, причинява пролонгация на бременността.

При бременни маймуни прилаган в дози 2 пъти по-високи от максималните дози при хора води до плацентарна недостатъчност..



## **6. Фармацевтични данни**

### **6.1. Списък на помощните вещества и техните количества**

Състав на една обвита таблетка в mg:

Lactose monohydrate	50,00
Avicel pH 101	48,20
Wheat starch	5,00
Gelatin	2,00
Talc	9,60
Magnesium stearate	1,20
Opaglos NA 7150	1,50
Rapid subcoat SD-9600	24,00
Opalux AS 22808	1,00
Sucrose	47,00
Opaglos 6000	0,50

### **6.2. Физико - химични несъвместимости**

Не са известни.

### **6.3. Срок на годност**

Две години от датата на производство.

### **6.4. Условия на съхранение**

В оригинална опаковка на сухо и защитено от светлина място при температура под 25°C.

### **6.5. Данни за опаковката**

Лекарственият продукт се опакова по 10 обвити таблетки в блистер от твърдо червено ПВХ/алуминиево фолио. Пет блистера се поставят в единична картонена кутия заедно с листовка за пациента



**6.6. Препоръки за употреба**

Няма.

**7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба**

Софарма АД, България

София, ул. " Илиенско шосе " N 16

**8. Регистрационен № в Регистъра по чл. 28 от ЗЛАХМ**

**9. Дата на първо разрешаване за употреба на лекарствения продукт (подновяване на разрешението)**

**10. Дата на (частична) актуализация на текста**

09.12.2002 г.

