

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Cordipin XL – Кордипин ХЛ 40 mg таблети со модифицирано ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета со модифицирано ослободување содржи 40 mg нифедипин.

Експииенс: лактоза (28,5 mg/таблета)

За целосна листа на експииенси, погледнете во точка 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Таблета со модифицирано ослободување.

Таблетите се тркалезни и биконвексни, со црвеникаво-кафена боја.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

За терапија на сите степени на хипертензија..

За профилакса на хронична стабилна ангина пекторис, како монотерапија или во комбинација со бета-блокатор.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Дозирање

Дозирањето секогаш се прилагодува во зависност од состојбата и потребите на пациентот. Одговорот на третманот треба да се следи и дозите треба да се прилагодуваат според крвниот притисок или фреквенцијата и интензитетот на нападите на ангина пекторис.

Вообичаената почетна доза и доза на одржување на лекот Кордипин ХЛ за сите индикации е 1 таблета еднаш дневно; максималната препорачана доза е 2 таблети еднаш дневно. Дозите најчесто се прилагодуваат постепено, во интервали од 7 до 14 дена.

Пациенти со ренално или хепатално нарушување

Не е потребно прилагодување на дозата кај пациенти со ренално нарушување. Кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб потребно е внимателно следење и во некои случаи, намалување на дозата. Нифедипин може да влијае на одредени резултати од лабораториските тестови (зголемена активност на алкална фосфатаза, зголемени ALT, AST, LDH, зголемување на серумските концентрации на уреа и креатинин, позитивен Coomb's-ов тест). Овие промени не мораат да бидат поврзани со клинички знаци (иако биле пријавени случаи на холестаза и жолтица).

Употреба кај постари пациенти

Ако лекот Кордипин ХЛ се користи кај постари пациенти, тие треба да бидат внимателно следени.

Педијатриска употреба

Ефикасноста и безбедноста на нифедипин кај деца не се доволно испитани. Затоа тој не треба да им се дава на деца.



Пациенти со хепатално нарушување

Кај пациенти со слабо, умерено или сериозно хепатално нарушување, потребно е внимателно следење и може да биде потребно намалување на дозата. Фармакокинетиката на нифедипин не е проучена кај пациенти со сериозно хепатално нарушување (погледнете во точка 4.4 и 5.2).

Пациенти со ренално нарушување

Врз основа на фармакокинетските податоци, не е потребно прилагодување кај пациенти со ренално нарушување (погледнете во точка 5.1).

Начин на употреба

Таблетата треба да се земе со чаша вода пред, за време на, или после појадокот. Таа не треба да се дели, крши или цвака. Лекот треба да се зема редовно и во исто време секој ден, а дозите не смеат да ги надминуваат препишаните. Ако се пропушти една доза, таа треба да се земе што е можно поскоро; сепак, ако до следната редовна доза има период од само неколку часа, пропуштената доза треба да се изостави. Во тој случај, треба да се земе само следната редовна доза во вообичаеното време. Дозите никогаш не треба да се дуплираат.

4.3 Контраиндикации

Лекот Кордипин ХЛ не треба да им се дава на пациенти со позната преосетливост на активната супстанција или на други дихидропиридины, поради постоењето на теоретски ризик од појава на вкрстена реактивност, или на некој од ексципиентите наведени во точка 4.4 и 6.1.

Лекот Кордипин ХЛ не треба да се користи при случаи на кардиоген шок, клинички значајна аортна стеноза, нестабилна ангина, или за време на или во рок од еден месец по миокарден инфаркт.

Лекот Кордипин ХЛ не треба да се користи за третман на акутни напади на ангина.

Не е утврдена безбедноста на лекот Кордипин ХЛ при малигна хипертензија.

Лекот Кордипин ХЛ не треба да се користи за секундарна превенција на миокарден инфаркт.

Поради времетраењето на дејството на формулацијата, лекот Кордипин ХЛ не треба да им се администрира на пациенти со хепатално нарушување.

Лекот Кордипин ХЛ не треба да се дава истовремено со рифампицин, затоа што може да не се достигнат ефективни плазматски нивоа на нифедипин поради ензимска индукција (погледнете во точка 4.5).

Кордипин ХЛ не треба да се администрира за време на бременост пред 20 недела како и за време на доење (погледнете во точка 4.6)

4.4 Мерки на претпазливост и посебни предупредувања

Таблетите Кордипин ХЛ треба да се голтнат цели; во никој случај не треба да се јадат, цвакаат или кршат.

Треба да се внимава кај пациенти со хипотензија затоа што постои ризик од попатамошно намалување на крвниот притисок и треба да се внимава кај пациенти со многу низок крвен притисок (тешка хипотензија со систолен крвен притисок понизок од 90 mm Hg).

Не се препорачува употреба на лекот Кордипин ХЛ за време на бременоста, освен кога поради клиничката состојба на жената има потреба од терапија со нифедипин. Лекот Кордипин ХЛ



треба да биде резервиран за жени со тешка хипертензија на кои не делува стандардната терапија (погледнете во точка 4.6).

Потребно е внимателно следење на крвниот притисок при администрирање на нифедипин со i.v. магнезиум сулфат, поради можноста за прекумерно намалување на крвниот притисок кој може да им наштети на мајката и на фетусот. За повеќе информации во врска со употребата во текот на бременоста, погледнете во точка 4.6.

Не се препорачува употреба на лекот Кордипин ХЛ за време на доењето затоа што било пријавено дека нифедипинот се излачува во мајчиното млеко и не се познати дејствата од изложеноста на фетусот на нифедипин (погледнете во точка 4.6).

Кај пациентите со нарушена функција на црниот дроб се препорачува внимателно следење, а во тешките случаи може да биде потребно и намалување на дозата.

Лекот Кордипин ХЛ може да се користи во комбинација со бета-блокатори и други антихипертензивни лекови, но треба да се има во предвид можноста за адитивно дејство кое би можело да резултира со постурална хипотензија. Лекот Кордипин ХЛ нема да ја спречи појавата на можните повратни дејства по прекинот на другата антихипертензивна терапија.

Лекот Кордипин ХЛ треба да се користи со претпазливост кај пациенти со слаба срцева резерва. Повремено при употребата на нифедипин било забележано влошување на срцевата слабост.

Кај пациенти со дијабетес кои го земаат лекот Кордипин ХЛ може да биде потребно прилагодување на .

Кај пациенти на дијализа со малигна хипертензија и хиповолемија, може да дојде до појава на значително намалување на крвниот притисок.

Нифедипин се метаболизира преку цитохром Р450 3А4 системот. Поради тоа, лековите за кои е познато дека го инхибираат или индуцираат овој ензим може да го променат метаболизмот при прв премин (first pass), или клиреност на нифедипин (погледнете во точка 4.5).

Лековите кои се познати инхибитори на цитохром Р450 3А4 системот, и поради тоа може да доведат до зголемени плазматски концентрации на нифедипин ги вклучуваат, на пример:

- макролидни антибиотици (на пример, еритромицин)
- анти-ХИВ протеаза инхибитори (на пример, ритонавир)
- азолни антимиотици (на пример, кетоконазол)
- антидепресиви, нефазодон и флуоксетин
- квинупристин/далфопристин
- валпроична киселина
- циметидин

При истовремена администрација со овие лекови, потребно е следење на крвниот притисок и намалување на дозата на нифедипин доколку е тоа потребно.

За употребата кај посебните популации, погледнете во точка 4.2.

Лекот Кордипин ХЛ содржи лактоза. Пациентите со ретки наследни проблеми на нетолеранција на галактоза, дефицит на Ларп-лактаза или глукозо-галактозна малапсорпција не треба да го земаат овој лек.

4.5 Интеракции со други лекови или други форми на интеракции



Лекови кои влијаат на дејството на нифедипин:

Нифедипин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 системот, лоциран во интестиналната мукоза и во црниот дроб. Поради тоа, лековите за кои е познато дека го инхибираат или индуцираат овој ензимски систем можат да го променат метаболизмот при прв премин (first pass) (по перорална администрација) или клиренсот на нифедипин (погледнете во точка 4.4).

Степенот, како и времетраењето на интеракциите, треба да бидат земени во предвид кога нифедипин се администрира заедно со следните лекови:

Рифампицин: Рифампицинот е силен индуктор на цитохром P450 3A4 системот. По истовремена администрација со рифампицин, биорасположивоста на нифедипин е значајно намалена, а поради тоа ослабува и неговата ефикасност. Поради тоа, употребата на нифедипин во комбинација со рифампицин е контраиндицирана (погледнете во точка 4.3).

Лекови кои ја зголемуваат изложеноста на нифедипин:

- макролидни антибиотици (на пример, еритромицин)
- анти-HIV протеаза инхибитори (на пример, ритонавир)
- азолни антимикотици (на пример, кетоконазол)
- флуоксетин
- нефазодон
- квинупристин/далфопристин
- цисаприд
- валпроична киселина
- циметидин
- дилтиазем

При ко-администрација на индуктори на цитохром P450 3A4 системот, треба да се следи клиничкиот одговор на нифедипин, и доколку е потребно, треба да се разгледа зголемување на дозата на нифедипин. Ако дозата на нифедипин е зголемена во текот на истовремената употреба на двата лека, треба да се разгледа намалување на дозата на нифедипин при прекин на третманот.

Лекови кои ја намалуваат изложеноста на нифедипин:

- рифампицин (погледнете погоре)
- фенитоин
- карбамазепин
- фенобарбитал

Дејства на нифедипин врз другите лекови

Антихипертензивни лекови

Нифедипин може да го зголеми хипертензивното дејство на истовремено администрираните антихипертензивни, како што се:

- диуретици
- бетаблокатори
- АКЕ инхибитори
- ангиотензин II (AT1) рецепторни антагонисти
- други блокатори на калциумовите канали
- алфа блокатори
- PDE-5 инхибитори
- алфа-метилдопа

Бета блокатори

За време на истовремена употреба со бета-блокатори, кај индивидуални случаи е забележано



појава на влошување на срцевата слабост. Затоа пациентите треба да се следат внимателно.

Теофилин: Нифедипин може да го зголеми нивото на теофилин во плазмата.

Винкристин: Нифедипин ја намалува елиминацијата на винкристин, што може да ги зголеми неговите несакани дејства. Затоа треба да се смета на намалување на дозата на винкристин.

Цефалоспорини: Истовремена употреба на цефалоспорини (на пример цефиксим) и нифедипин пријавено е дека ги зголемуваат нивоата на цефалоспорин во плазмата.

Дигоксин: Истовремената администрација на нифедипин и дигоксин може да доведе до намален клиренс на дигоксин и поради тоа до зголемување на плазматските концентрации на дигоксин. Затоа, на пациентот треба да му бидат направени превентивни контроли за утврдување на постоењето на симптоми на предозирање со дигоксин, и доколку е потребно, дозата на гликозидот треба да се намали.

Квинидин: При истовремена администрација на нифедипин и квинидин, може да дојде до намалување на плазматските концентрации на квинидин, и по прекилот на терапијата со нифедипин, во поединечни случаи може да биде забележано значително зголемување на плазматските концентрации на квинидин. Поради тоа, по дополнителна администрација или прекин на терапијата со нифедипин, се препорачува следење на концентрацијата на квинидин во плазмата и доколку е потребно, прилагодување на дозата на квинидин. Крвниот притисок треба да се следи внимателно, и доколку е потребно, дозата на нифедипин треба да се намали.

Такролимус: Такролимус се метаболизира преку цитохром P450 3A4 системот. Објавените податоци укажуваат на фактот дека во поединечни случаи дозата на такролимус администрирана заедно со нифедипин може да се намали. По истовремената администрација на двата лека, се препорачува следење на плазматските концентрации на такролимус и доколку е потребно, намалување на дозата на такролимус.

Интеракции помеѓу лекот и храната

Сокот од грејпфрут го инхибира цитохром P450 3A4 системот. Поради тоа, администрацијата на нифедипин заедно со сок од грејпфрут резултира со покачени плазматски концентрации и продолжено дејство на нифедипинот поради намалениот метаболизам при прв премин или намалениот клиренс. Како последица, може да се зголеми дејството на намалување на крвниот притисок на нифедипин. По редовно консумирање на сок од грејпфрут, ова дејство може да трае најмалку три дена по последното консумирање на сокот од грејпфрут. Поради тоа, консумирањето на грејпфрут/сок од грејпфрут треба да се избегнува при терапијата со нифедипин (погледнете во точка 4.2).

Други форми на интеракции

Нифедипинот може да доведе до лажно зголемување на спектрофотометриските вредности на уринарната ванил-манделична киселина. Сепак, HPLC мерењата не се засегнати.

4.6 Плодност, бременост и лактација

Бременост

Контраиндицирана е употреба на нифедипин пред 20-тата недела од бременоста. Не се препорачува употреба на нифедипин за време на бременоста, освен доколку терапијата со нифедипин е неопходна поради клиничката состојба на жената (погледнете во точка 4.4).

Во студиите кај животни, било утврдено дека нифедипинот има ембриотоксично, фетотоксично



и тератогено дејство (погледнете во точка 5.3).

Не биле изведени соодветни добро контролирани студии кај бремени жени.

Од достапните клинички докази, не бил утврден специфичен пренатален ризик, но сепак била забележана зголемена појава на перинатална асфиксија, породување со царски рез, како и предвремено породување и интраутерина ретардација на растот. Не е јасно дали овие извештаи се резултат на постојната хипертензија, нејзиниот третман или специфичното дејство од лекот.

Достапните информации не се доволни за да се исклучи постоењето на несаканите дејства на лекот врз нероденото дете или новороденчето. Поради тоа, при секоја употреба за време на бременоста потребна е многу внимателна проценка на користа во однос на ризикот, и употребата треба да се разгледа само доколку сите други опции за третман се контраиндирани или пак не се докажале како ефикасни.

Акутен белодробен едем бил забележан кога блокатори на калциумовите канали, помеѓу останатите и нифедипин, биле користени како токолитичен агенс за време на бременоста (погледнете во точка 4.8), особено во случаи на повеќекратна бременост (близнаци или повеќе деца), при интравенска администрација и/или истовремена употреба на бета-2 агонисти.

Доење

Нифедипин не смее да се употребува за време на доење.

Нифедипин се излачува во мајчиното млеко. Концентрацијата на нифедипин во млекото е приближно споредлива со концентрацијата во серумот на мајката. При употреба на формулациите со брзо ослободување, се препорачува да се одложи доењето или измолзувањето на млеко во рок од 3 до 4 часа по администрацијата на лекот за да се намали изложеноста на бебето на нифедипин (погледнете во точка 4.4).

Плодност

Во поединечни случаи на *in vitro* оплодување, калциумовите антагонисти како што е нифедипин биле поврзани со реверзибилни биохемиски промени во делот на главата на сперматозоидот кои можат да резултираат со нарушена функција на спермата. Кај мажите со повеќе неуспешни обиди за татковство по пат на *in vitro* оплодување и каде што не може да се пронајде друго објаснување, калциумовите антагонисти како што е нифедипин треба да се земат во предвид како можни причинители.

4.7 Влијание врз способноста за возење или за ракување со машини

Реакциите на лекот, кои варираат во интензитетот помеѓу различни индивидуи, може да ја нарушат способноста за возење или за ракување со машини. Ова особено се однесува на почетокот на терапијата, при промена на лекот и во комбинација со алкохол.

4.8 Несакани дејства

Несаканите дејства кои можат да се појават за време на терапијата со нифедипин се класифицирани во следните групи според честотата на појавување:

- Многу чести ($\geq 1/10$)
- Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
- Помалку чести ($\geq 1/1.000$ до $< 1/100$)
- Ретки ($\geq 1/10.000$ до $< 1/1.000$)
- Многу ретки ($< 1/10.000$)
- Непознати (честотата не може да се утврди од достапните податоци)



Несаканите дејства на лекот (ADRs) базирани на плацебо-контролирани студии со нифедипин подредени според CIOMS III категориите на фреквенција (база на податоци на клиничкото испитување: нифедипин n = 2,661; плацебо n = 1,486; статус: 22 Фев 2006 и студијата ACTION: нифедипин n = 3,825; плацебо n = 3,840) се наведени подолу:

Несаканите дејства наведени како "чести" се забележани со честота на појавување помала од 3%, со исклучок на едемот (9,9%) и главоболката (3.9%).

Честотата на појавување на несакани дејства е наведена според поединечни системски органи:

Класа на системски органи (MedDRA)	Многу чести	Чести	Помалку чести	Ретки	Многу ретки	Непознати
Нарушувања на крвта и лимфниот систем				Леукопенија Тромбоцитопенија Тромбоцитопенична пурпура	Агранулоцитоза	
Нарушувања на имунолошкиот систем			Алергиска реакција Алергиски едем / ангиоедем (вкл. ларингеален едем *) Пруритус Исип	Уртикарија		Анафилактички/анафилактични реакции
Психијатриски нарушувања			Анксиозни реакции Нарушувања на спиењето			
Нарушувања на метаболизмот и исхраната				Хипергликемија		
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Вертиго Вртоглавица Слабост	Мигрена Тремор Парестезија Дисестезија Поспаност Замор Нервоза			Хипоестезија
Нарушувања на очите			Визуелни нарушувања			Болка во очите



Кардијални нарушувања		Палпитаци и	Тахикарди ја Градна болка (ангина пекторис)		Миокарден инфаркт**	
Васкуларни нарушувања	Едем (вкл. периферен едем)	Вазодилат ација (на пример црвенило)	Хипотензи ја Синкопа			
Респиратор ни, торакални и медијастин ални нарушувања			Крвање од носот Назална конгестија Диспнеа			Белодробен едем ***
Гастро- интестинални нарушувања		Запек Гадење	Гастроинт естинална и абдоминална болка Диспепсија Флатуленција Сува уста	Гингивал на хиперпла зија Анорекси ја Подуеност Подригну вање		Повраќање
Хепатобил ијарни нарушувања			Минливо зголемува ње на нивоа на хепатални ензими	Жолтица		
Нарушува ња на кожата и поткожното ткиво		Еритро- мелалгија, особено на почетокот од терапијата Потење	Еритема	Алергиска реакција Палпабил на пурпура		Токсична Епидермална Некролиза
Мускуло- скелетни нарушувања и нарушувања на сврзното ткиво			Грчеви во мускулите Отечени зглобови Мијалгија			Артралгија
Ренални и уринарни нарушувања			Полиурија Дизурија, во случај на ренална инсуфицие			



			нција, можност за привремен о влошувањ е на реналната функција			
Нарушува ња на репродукти вниот систем и градите			Еректилна дисфункци ја	Гинекома стија, која е реверзиб илна по повлекув ање на нифедип ин		
Општи нарушувањ а и состојби на местото на администра ција		Гадење	Неспециф ична болка Треска			

* = Може да резултира со исходи опасни по живот.

** = Понекогаш, особено на почетокот на терапијата, може да се појави ангина пекторис или може да дојде до зголемување на честотата, времетраењето и сериозноста на напади кај пациенти со постоечка ангина пекторис. Кај индивидуални случаи пријавен е срцев удар.

*** = Пријавени се случаи кога се користел како токолитичен лек за време на бременоста (погледнете во точка 4.6)

Кај пациентите на дијализа со малигна хипертензија и хиповолемија може да дојде до појава на значителен пад на крвниот притисок како резултат на вазодилатацијата.

Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на несаканите дејства регистрирани по пуштање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници може да го пријават секој сомнеж за несакано дејство од лекот во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

Симптоми

Биле забележани следниве симптоми при случаи на тешка интоксикација со нифедипин:

Нарушување на свеста до точка на кома, пад на крвниот притисок, тахикардија, брадикардија, хипергликемија, метаболна ацидоза, хипоксија, кардиоген шок со белодробен едем.

Третман



Што се однесува до третманот, приоритет имаат елиминацијата на нифедипин и враќањето на стабилните кардиоваскуларни состојби. Елиминација мора да биде што покомплетна, вклучувајќи го и тенкото црево, за да се избегне, инаку неизбежната, последователна апсорпција на активната супстанција.

Користа од гастричната деконтаминација е неизвесна.

1. Земете во предвид употреба на активен јаглен (50 g за возрасни, 1 g/kg за деца) ако пациентот се појави во рок од 1 час од ингестијата на потенцијално токсичната доза.

Иако изгледа разумно да се претпостави дека администрација на активен јаглен може да биде корисна при формулациите со продолжено ослободување (SR, MR), нема докази за поддршка на ова тврдење.

2. Алтернативно разгледајте употреба на гастрична лаважа кај возрасни, во рок од 1 час од предозирањето со доза која е потенцијално опасна по живот.

3. Разгледајте употреба на дополнителни дози на активен јаглен на секои 4 часа ако била проголтана клинички значителна доза од препаратот со модифицирано ослободување заедно со единечна доза на некој осмотски лаксатив (на пример, сорбитол, лактулоза или магнезиум сулфат).

4. Асимптоматските пациенти треба да се следат во рок од најмалку 4 часа по ингестијата и во рок од 12 часа при употребата на препарат со модифицирано ослободување.

Хемодијализата не е од корист затоа што нифедипинот не се отстранува со дијализа, туку се препорачува плазмафереза (врзување со протеини во висок процент, релативно низок волумен на дистрибуција).

Хипотензијата која е резултат на кардиоген шок и артериска вазодилатација може да се третира со калциум (10-20 ml на 10% раствор на калциум глуконат, администриран интравенозно во рок од 5 до 10 минути). Ако дејствата не се адекватни, третманот може да се продолжи, со следење на ЕКГ. Доколку зголемувањето на крвниот притисок со калциум не е доволно, треба да се администрираат вазоконстрикторни симпатомиметици како што се допамин или норадреналин. Дозата на овие лекови треба да се одреди врз основа на одговорот на пациентот.

Симптоматската брадикардија може да се третира со атропин, бета-симпатомиметици или привремен срцев пејсмејкер, доколку е тоа потребно.

Треба да се администрираат дополнителни течности и притоа да се внимава за да се избегне преоптоварувањето на срцето.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамика

Фармакотерапевтска група: Селективни блокатори на калциумовите канали со претежно васкуларни ефекти АТС код: C08CA05.

Нифедипинот е калциумов антагонист од типот на 1,4-дихидропиридините. Калциумовите антагонисти го намалуваат трансмембранскиот инфлукс на калциумови јони низ бавниот калциумов канал во клетката. Како специфичен и потентен калциумов антагонист, нифедипин дејствува особено на клетките на миокардот и клетките на мазната мускулатура на коронарните



артерии и периферните капилари. Главното дејство на нифедипин е релаксирање на мазната артериска мускулатура во коронарната и во периферната циркулација. Таблетата со нифедипин е формулирана за да обезбеди контролирана испорака на нифедипин со профил на ослободување кој е доволен да овозможи администрација еднаш дневно, која е ефикасна при клиничката употреба.

При хипертензија, главното дејство на нифедипин е да предизвика периферна вазодилатација и на тој начин да го намали периферниот отпор. При администрација на нифедипин еднаш дневно, се обезбедува 24-часовна контрола на зголемениот крвен притисок. Нифедипин предизвикува намалување на крвниот притисок така што процентуалното намалување е пропорционално со неговото почетно ниво. Кај нормотензивни индивидуи, нифедипин има мало или нема никакво дејство врз крвниот притисок.

При ангина, нифедипин го намалува периферниот и коронарниот васкуларен отпор што доведува до зголемување на коронарниот проток на крв, срцевиот минутен и ударен волумен, и во исто време го намалува периферниот отпор (after-load). Дополнително на тоа, нифедипин ги шири субмаксимално и чистите и атеросклеротичните коронарни артерии и на тој начин го заштитува срцето од спазам на коронарните артерии и ја подобрува перфузијата до исхемичниот миокард. Нифедипин ја намалува честотата на нападите на болки и на исхемичните ЕКГ промени независно од релативниот придонес на спазмот на коронарната артерија или атеросклерозата.

Во една мултинационална, рандомизирана, двојно слепа проспективна студија во која биле вклучени 6321 хипертензивни пациенти со најмалку еден дополнителен фактор на ризик следени во текот на 3 до 4,8 години, покажано е дека нифедипин 30 и 60 (нифедипин ГИТС) го намалуваат крвниот притисок до степен кој може да се спореди со стандардната диуретска комбинација.

Педијатриска популација

Достапни се ограничени информации за споредбата на нифедипин со други антихипертензивни при акутна хипертензија и при долготрајна хипертензија со различни формулации со различни дози. Антихипертензивните дејства на нифедипин се потврдени, но препораките за дозирање, долготрајната безбедност и дејството врз кардиоваскуларниот исход остануваат неутврдени. Недостасуваат педијатриски дозни формулации.

5.2 Фармакокинетика

Апсорпција

Нифедипин речиси целосно се апсорбира во рок од 5 до 10 минути. По повторена администрација, тој достигнува максимални серумски концентрации во рок од 5,0 ($\pm 2,7$) часа. Неговата биорасположивост изнесува 91%. Истовременото консумирање на храна резултира во побрзо достигнување на максималните серумски концентрации. Серумските концентрации се повисоки отколку оние по администрацијата на празен stomak, додека биорасположивоста останува непроменета. Рамномерните концентрации на крајот на дозниот интервал (на сите нивоа) се постигнуваат уште по првата доза.

Дистрибуција

94 до 99% од нифедипинот се врзува за плазматските протеини, претежно за албумин. Врзувањето за протеините е намалено кај пациенти со ренална инсуфициенција, пациенти на хемодијализа, пациенти со хепатално нарушување и пациенти со исхемична срцева болест. Ниту нифедипин ниту неговите метаболити не се акумулираат во ткивата.

Метаболизам

Нифедипин речиси целосно се метаболизира во црниот дроб преку цитохром P450 изоензимот



СУРЗА4. Метаболити се фармаколошки неактивни. Метаболизмот е малку побавен кај пациенти со хепатално нарушување.

Елиминација

80% од метаболитите се екскретираат во урината, а остатокот во фецесот. Само мала количина на непроменет нифедипин се излачува во урината. Полуживотот на елиминација изнесува 14,9 ($\pm$ 6,0) часа; тој може да биде малку подолг кај пациенти со ренално нарушување.

5.3 Предклинички податоци за сигурноста

Предклиничките податоци не укажуваат на посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за токсичност на единечна и повторена доза, генотоксичност и карциноген потенцијал.

По акутна перорална и интравенска администрација на нифедипин кај различни животински видови, биле добиени следниве вредности за LD50 (mg/kg):

Глувци:	перорално: 494 (421-572)*;	i.v.: 4.2 (3.8-4.6)*.
Стаорци:	перорално: 1022 (950-1087)*;	i.v.: 15.5 (13.7-17.5)*.
Зајци:	перорално: 250-500;	i.v.: 2-3.
Мачки:	перорално: ~ 100;	i.v.: 0.5-8.
Кучиња:	перорално: > 250;	i.v.: 2-3.
		* 95% интервал на доверливост

Во субакутни и субхронични студии на токсичност кај стаорци и кучиња, нифедипин бил толериран без оштетување во дози до 50 mg/kg (стаорци) и 100 mg/kg (кучиња) при перорална администрација во текот на тринаесет и четири недели, соодветно. По интравенска администрација, кучињата можат да поднесат доза до 0,1 mg/kg нифедипин во рок од шест дена без да се појави оштетување. Стаорците толерираат секојдневна интравенска администрација на 2,5 mg/kg нифедипин во тек на три недели без да се појави оштетување.

Во студиите за хронична токсичност кај кучиња со третман во траење до една година, нифедипин бил толериран без оштетување при перорални дози помали и еднакви на 100 mg/kg. Кај стаорци токсичните ефекти се појавиле при концентрации во храната повисоки од 100 ppm (приближно 5-7 mg/kg телесна тежина).

Од една студија за канцерогеност кај стаорци (во траење од две години), не произлегле докази за канцерогено дејство на нифедипин.

За нифедипин се докажа дека доведува до тератогени наоди кај стаорци, глувци и зајаци, вклучувајќи и појава на аномалии на прстите, деформации на екстремитетите, расцеп на непцата, расцеп на градната коска и малформации на ребрата.

Аномалиите на прстите и малформациите на екстремитетите се веројатно резултат на компромитиран проток на крв во матката, но тие исто така, биле забележани кај животни третирани со нифедипин единствено по завршувањето на периодот на органогенезата.

Администрацијата на нифедипин била поврзана со различни ембриотоксични, плаценто-токсични и фетотоксични ефекти, вклучувајќи и неразвиени фетуси (кај стаорци, глувци, зајаци), мали плаценти и неразвиени хорионски ресички (кај мајмуни), ембрионална и фетусна смрт (кај стаорци, глувци, зајаци) и продолжена бременост/намалено неонатално преживување (кај стаорци; не е испитувано кај други видови). Ризикот за луѓето не може да се исклучи доколку се постигне доволно висока системска изложеност, но сепак, сите дози поврзани со тератогените, ембриотоксичните или фетотоксичните ефекти кај животните биле токсични за



мајката и биле неколку пати повисоки од максималната препорачана доза за луѓето.

Во *in vitro* и *in vivo* тестовите, нифедипин не бил поврзан со мутагени својства.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Јадро на таблетата

микрокристална целулоза (E460)
целулоза во прав (E460)
лактоза монохидрат
хипромелоза (E464)
магнезиум стеарат (E572)
колоидна безводна силика (E551)

Филм - обвивка на таблетата

хипромелоза (E464)
макрогол 6000
макрогол 400
црвен железо оксид (E172)
титаниум диоксид (E171)
талк (E553b)

6.2 Инкомпатибилности

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години

6.4 Начин на чување

За овој лек не се потребни посебни услови на чување.

6.5 Пакување

Блистер (Al фолија, PVC/PVDC црвена фолија):
20 таблети со модифицирано ослободување (2 блистери со 10 таблети), во кутија.

6.6 Упатство за употреба

Без посебни услови
Секој неискористен производ или отпаден материјал треба да се отстрани во согласност со законските регулативи.

7. ПОДАТОЦИ ЗА НОСИТЕЛОТ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

КРКА-ФАРМА ДООЕЛ Скопје, ул. Христо Татарчев-1, број 101, 1000 Скопје, Република Северна Македонија

8. БРОЈ НА РЕШЕНИЕТО ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

11-2105/3



9. ДАТУМ НА ПРВОТО РЕШЕНИЕ/ОБНОВА ЗА СТАВАЊЕ ВО ПРОМЕТ

25.09.1996/03.04.2018

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНАТА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Април 2025

