

678/13.12.05

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

1. **Име на лекарствения продукт**
KORINCARE NEO modified release tablets 40 mg.
КОРИНКЕР НЕО таблетки с изменено освобождаване 40 мг.
2. **Количествен и качествен състав**
Всяка таблетка с изменено освобождаване съдържа 40 mg nifedipine.
3. **Лекарствена форма**
Таблетка за перорално приложение с изменено освобождаване.
4. **Клинични данни**
 - 4.1 **Показания**
 - 4.1.1 Лечение на стабилна ангина пекторис (стенокардия при усилие) в комбинация с бета блокери;
 - 4.1.2 Лечение на есенциална и симптоматична хипертония.
 - 4.2 **Дозировка и начин на приложение**

- *Възрастни*: дозировката се определя строго индивидуално според тежестта на заболяването и реакцията на пациента към лечението. За възрастни и деца над 14 години се препоръчва 1 таблетка на ден (40mg nifedipine). Дозата може да се увеличи до 40 mg на всеки 12 часа и постепенно да се повишава през периоди от 7 до 14 дни. Таблетките трябва да се приемат с достатъчно течност, след прием на храна, без да се дъвчат или чупят.
При пациенти с бъбречни увреждания не се изисква промяна на дозировката.
Тъй като nifedipine се метаболизира главно от черния дроб, пациенти с нарушена чернодробна функция трябва да бъдат под постоянно лекарско наблюдение. В случай на тежка чернодробна недостатъчност дозата на nifedipine да се намали.
Лечението може да продължи неограничено време.
При пациенти в напреднала възраст фармакокинетиката на nifedipine се променя, поради което се изискват по-ниски поддържащи дози, в сравнение с тези при по-млади пациенти.
- *Деца*: употребата на nifedipine не е препоръчителна при деца.

Най-общо важат следните препоръки за дозировка при възрастни:

1. Есенциална и симптоматична хипертония
Лечението се провежда със средна дневна доза от 1 таблетка дневно по 40 mg (1 път дневно по 1 таблетка с изменено освобождаване).
Ако се налага по-висока дозировка, това трябва да става с постепенно повишаване на дневната доза до максимум 2 пъти дневно по 40 mg (2 пъти по 1 таблетка с изменено освобождаване) на всеки 12 часа.
2. Стабилна ангина пекторис
Лечението се провежда със средна дневна доза от веднъж дневно по 40 mg



(1 път дневно по 1 таблетка с изменено освобождаване).

Ако се налага по-висока дозировка, това трябва да става с постепенно повишаване на дневната доза до максимум 2 пъти дневно по 40 mg (2 пъти по 1 таблетка с изменено освобождаване) на всеки 12 часа.

4.3 Противопоказания

- установена свръхчувствителност към лекарственото вещество nifedipine;
- установена свръхчувствителност към помощните вещества;
- бременност и кърмене;
- шок от сърдечно-съдов произход;
- високостепенна аортна стеноза;
- нестабилна ангина пекторис;
- остър сърдечен инфаркт (в рамките на първите 4 седмици);
- приложение в комбинация с rifampicin.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Лекарственият продукт се прилага с изключително внимание, ако систоличното налягане е под 90 mm Hg. При хиповолемични състояния хипотензивният му ефект се увеличава.

При едновременна употреба на nifedipine и на бета-блокери е необходимо внимателно наблюдение на пациентите, поради възможно рязко понижаване на кръвното налягане. Възможна е поява на сърдечна недостатъчност, а при пациенти с изявена сърдечна недостатъчност трябва да се прилага с повишено внимание.

По време на лечение с нифедипин може да се появи оток на долните крайници, който се повлиява при лечение с диуретици. При поява на отоци по долните крайници при пациенти със стенокардия и сърдечна недостатъчност е важно да се установи дали те не се дължат на влошаване на сърдечната недостатъчност.

Рядко може да се появи гръдна болка – стенокардия в рамките на 4 часа след приемането на лекарствения продукт. Ако се установи зависимост между приема на лекарството и появата на стенокардна болка, лечението с nifedipine трябва да се преустанови.

Nifedipine може да забави излъчването на сърдечния гликозид digoxin. При едновременно лечение с двата лекарствени продукта може да се стигне до повишено ниво на digoxin, с което да се увеличат нежеланите лекарствени реакции на сърдечния гликозид.

По време на анестезия с приложение на фентанил може да възникне тежка хипотония. Поради това при планирани оперативни интервенции се препоръчва по възможност лечението да се спре 36 часа преди операцията.

Необходима е предпазливост при пациенти на диализа със злокачествена хипертония и необратимо увреждане на бъбречната функция, тъй като чрез предизвиканата вазодилатация може да се стигне до значително понижаване на кръвното налягане.



Пациентите с ограничена чернодробна функция трябва да бъдат под постоянно лекарско наблюдение. Може да се наложи намаляване на дозировката.

Трябва да се прилага внимателно при пациенти със съпътстващи тежки стеснения на гастро-интестиналния тракт. В единични случаи са описани симптоми на обструктивна симптоматика без анамнестични данни за стомашно-чревни нарушения.

При контрастно рентгеново изследване с бариева каша, nifedipine може да причини фалшиво-положителни резултати (например дефекти в изпълването, интерпретирани като полип).

4.5 Лекарствени и други взаимодействия

- Nifedipine може да се прилага в комбинация с бета блокери и други антихипертензивни лекарства. Адитивните хипотензивни и антистенокардни ефекти от едновременното приложение с бета блокери обикновено са предимство, но такава комбинация изисква повишено внимание, защото може да предизвика хипотония и/или развитие на сърдечна недостатъчност.
- Nifedipine не трябва да се прилага едновременно с rifampicin, тъй като може да не се постигнат ефективни плазмени концентрации на nifedipine, поради ензимната индукция.
- Антихипертензивния ефект на nifedipine се потенциира от едновременното приложение с cimetidine.
- При комбиниране с quinidipine, плазмените нива на последния се понижават, независимо от дозата на quinidipine.
- При едновременно лечение с digoxin, плазменото ниво на digoxin може да се увеличи. Поради това то трябва да се следи и при необходимост дозата на digoxin да се намали.
- Diltiazem намалява клирънса на nifedipine и съответно повишава плазмените му нива. Поради това едновременното приложение на тези два лекарствени продукта изисква повишено внимание и намаляване на дозата на nifedipine при необходимост.
- Phenytoin индуцира изоформата на CYP3A4 на системата P450. При едновременно приложение с phenytoin, бионаличността на nifedipine се намалява и по този начин отслабва ефективността му. При необходимост да се повиши дозата на nifedipine.
- Когато nifedipine и chinidine се прилагат едновременно, концентрацията на chinidine се намалява. След прекъсване на nifedipine, е наблюдавано значително повишение на плазмената концентрация на chinidine. Поради тази причина, когато nifedipine се включва допълнително или се спира приложението му, се препоръчва мониториране на плазмената концентрация на chinidine и ако е необходимо, се коригира неговата доза.
- Едновременното приложение на cisapride и nifedipine може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на nifedipine. При едновременно приложение на двата продукта трябва да се мониторира артериалното налягане и, ако е необходимо, да се намали дозата на nifedipine.



- Както и при другите дихидропиридинови, nifedipine не трябва да се приема заедно със сок от грейпфрут, поради повишаване на плазмените му концентрации.

4.6 Бременност и кърмене

Поради това, че резултатите от проведени изследвания с животни са доказали увреждане на плода (аномалии), nifedipine не трябва да се приема по време на бременност. Липсва достатъчен опит при приложението му по време на бременност при хора.

Nifedipine се екскретира в майчиното мляко. Тъй като липсват достатъчно данни за възможното му действие върху кърмачета, трябва да се спре кърменето, ако през това време лечението с nifedipine е наложително.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

В началото на лечението или при употреба на алкохол, за период от време, който се определя индивидуално, шофирането и извършването на дейности с повишен риск от инциденти са нежелателни.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Най-честите нежелани лекарствени реакции, подредени въз основа на честота и телесна система са следните:

Кръв и кръвотворни органи:

Редки – нарушения на кръвта като анемия, левкопения, тромбопения, тромбоцитопенична пурпура;

Много редки – агранулоцитоза.

Метаболитни нарушения:

Редки – хипергликемия.

Нарушения от страна на нервната система:

Много често – главоболие, особено в началото на лечението;

Често – световъртеж, замаяност;

Нечесто – нервност, нарушения на съня, парестезии, хипестезии, тремор.

Очни нарушения:

Редки – нарушение на зрението.

Сърдечно-съдова система:

Много често – периферен едем, особено в началото на лечението;

Често – палпитации;

Нечесто – тахикардия, синкопи, хипотонична циркулаторна реакция;

Много редки – инфаркт на миокарда.

Дихателна система:



Нечести – диспнея.

Кожа и подкожие:

Чести – хиперемия, еритем, еритромелалагия, особено в началото на лечението;

Нечести – кожни реакции на свръхчувствителност като пруритус, екзантем, отоци, включително лицев едем и едем на ларинкса;

Редки – уртикария, фотодерматит, пурпура, гингивална хиперплазия при дълготрайна употреба, която е обратима при прекратяване на лечението;

Много редки – ексфолиативен дерматит

Нарушения от страна на отделителната система:

Нечести – повишаване на дневната екскреция на урина

Чернодробни нарушения:

Нечести – чернодробни функционални нарушения (интрахепатална холестаза, покачване на трансaminaзите);

Редки – жълтеница.

Нарушения на храносмилателната система:

Чести – гадене;

Нечести – гастроинтестинални нарушения като диспепсия, диария, болки в корема, констипация, сухота в устата, флатуленция, повръщане;

Редки – анорексия, чувство за пълнота в корема;

Мускулно-скелетни нарушения:

Нечести – миалгии, артралгии, мускулни крампи.

Общи нарушения:

Нечести – общо неразположение, лесна уморяемост;

Редки – генерализирани реакции на свръхчувствителност – треска, едем на ларинкса и животозастрашаващ бронхоспазм.

При пациенти на диализа със злокачествена хипертония и хиповолемиа може да се появи значително понижаване на кръвното налягане в резултат на разширяването на кръвоносните съдове (вазодилатация).

4.9. Предозиране

Предозирането може да предизвика хипотония, тахикардия или брадикардия, нарушения на сърдечната проводимост, хипергликемия, ацидоза, сърдечна недостатъчност, кардиогенен шок, загуба на съзнание и конвулсии. Симптомите се забавят при поглъщане на форма с изменено освобождаване.

След промивка на стомаха, трябва да се приложи активен въглен и пациентът да се следи внимателно. Лекарствена форма с изменено освобождаване налага максимално отстраняване от тънките черва с цел



предпазване от последваща фатална абсорбция на лекарственото вещество. Хемодиализата не води до резултат. Допълнителните течности или обемни заместители трябва да се прилагат внимателно, поради опасност от претоварване на сърцето. Ако брадикардията и/или нарушената сърдечната проводимост водят до хипотензия, атропин или изопреналин могат да умножат честотата на съкращение на сърдечната камера. Калциевы препарати под формата на глюконат или хлорид могат да повишат контрактилитета на сърдечния мускул, но лечението би следвало да бъде симптоматично. Периферната вазодилатация може да се контролира с въвеждане на интравенозни разтвори или вазоспастични симпатикомиметици като допамин или норепинефрин.

5. Фармакологични данни

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС: C08 CA 05

Nifedipine е калциев антагонист от групата на дихидропиридините. Той забавя навлизането на калциевы йони от екстрацелуларното пространство през клетъчната мембрана в миокарда или в съдовите гладкомускулни клетки, като концентрацията на калций в кръвта не се променя. Дилатирането на системните артерии и артериоли намалява периферната васкуларна резистентност и по този начин намалява артериалното кръвно налягане. Повишаването на сърдечната честота е свързано с увеличаване на симпатиковия тонус. Nifedipine дилатира главно коронарните артерии и артериоли в нормалните и исхемичните части на сърдечния мускул и действа като мощен инхибитор на коронарната артериална вазоконстрикция. Намалява енергийните и кислородни нужди на миокарда. Повишава количеството кислород към сърдечния мускул, поради което е особено подходящ за лечение на ангина пекторис.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием на празен стомах лекарственото вещество nifedipine бързо и почти напълно се резорбира, като относителната бионаличност варира от 42 до 56%.

Средния обем след перорален прием, в условия на многократно прилагане, е 1.32 L/kg. Nifedipine се свързва около 92 - 98% с плазмените белтъци, предимно албумин.

Има висок плазмен клирънс, което се дължи предимно на чернодробната екстракция и метаболизъм. Екстензивната първоначална екстракция в черния дроб след перорален прием обяснява сравнително ниската бионаличност от 43 до 77%.

Nifedipine се метаболизира почти напълно в черния дроб до три метаболита, които не показват фармакодинамична активност. Два от тези метаболита, които представляват 95% от общата отчетена радиоактивност в урината, както и остатъците от непроменен nifedipine се екскретират с урината. Удълженото време на полуживот след перорален прием на форма с



удължено действие оказва влияние повече на времето за абсорбция, отколкото на времето за полувелиминиране.

Времето на полуживот на нифедипин в кръвната плазма е около 2 часа.

Докато това се осъществява, в условия на многократно прилагане, полуживотът на нифедипин може да се удължи до 14.9 ± 6.0 hr. Плазмената концентрация става минимална в рамките на $12/0 \pm 6.5$ mg/ml след 24 часа интервал на дозиране по-късно, което е два пъти стойността в сравнение с контролираното прилагане на таблетки нифедипин 20 mg с удължено освобождаване.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

Проведени са изследвания за остра токсичност върху различни животински видове. Те не са показали особена чувствителност. Резултатите са в съответствие с данните при предозиране при хора, където в описаните случаи с nifedipine преобладава пълната хипотензия, в следствие на лекарството.

Мутагенен и канцерогенен потенциал

In-vitro и in-vivo изследванията са дали изцяло негативни резултати, така че мутагенно действие при хора може напълно да се изключи. Повечето клинични изпитвания не са дали никакво доказателство за канцерогенен ефект на nifedipine.

Токсичност върху репродуктивната система

Експериментални студии, проведени с три животински вида, са дали доказателства за тератогенен ефект, като наблюдаваните аномалии са предимно на централната нервна система, невъзможност за развитие на предния мозък, синофталмия и дефект на нервната проводимост. Няма обаче документирана връзка на този модел с предвиждането на риска при хора.

Изследвания с ембриони от плъхове показват, че високи дози nifedipine могат в малка степен да доведат до сърдечно-съдови малформации. При терапевтични дози обаче, при които токсичността за майката е минимална, той предизвиква много малък риск за ембриона.

Няма данни дали проявяването на тези странични ефекти е резултат от директна калциева хомеостаза в ембриона или следствие от токсичността на майката. Трябва да се отбележи обаче, че ефектите на калциевите антагонисти върху плацентната и ембрионна сърдечно-съдова хемодинамика са многобройни. Кръвният поток през плацентата и теглото на плацентата и ембриона при третиране с nifedipine плъхове (5, 10 и 25 mg/kg) са значително по-ниски в сравнение с тези при нормални бременни плъхове. Освен това, може да доведе до хипоксия и съдово нарушение на ембриона. Сърдечно-съдовите ефекти на nifedipine върху ембрион на плъх обаче са леки при нормални терапевтични дози.

6. Фармацевтични данни

6.1 Списък на помощните вещества и техните количества:



Всяка таблетка съдържа:

Microcrystalline cellulose	48.50 mg
Cellulose	10.00 mg
Lactose	30.00 mg
Colloidal anhydrous silica	0.75 mg
Hypromellose 4000 mPa.s	20.00 mg
Magnesium stearate	1.50 mg

В покритието на таблетката:

Hypromellose 15 mPa.s	2.00 mg
Macrogol 6000	
(Polyoxyethylene glycol 6000)	0.07 mg
Macrogol 400	
(Polyoxyethylene glycol 400)	1.10 mg
Ferric oxide red (E 172)	0.90 mg
Titanium dioxide (E 171)	2.00 mg
Talc	1.00 mg

6.2 Физико-химични несъвместимости

Не са установени.

6.3 Срок на годност:

4 години.

6.4 Специални условия за съхранение

Да се съхранява на място, защитено от светлина и влага, и недостъпно за деца.

6.5 Данни за опаковката

Всяка опаковка Коринкер Нео съдържа 20 таблетки nifedipine 40 mg с изменено освобождаване, поставени в 2 блистера (PVC / PVDC /Al) x 10 таблетки.

6.6 Препоръки при употреба

Няма.

7. Име и адрес на притежателя на разрешението за употреба

“Чайка фарма – висококачествените лекарства” АД
гр. Варна 9000, “Н.Й.Вапцаров” № 1, България

8. Регистрационен номер

9. Дата на първото разрешаване за употреба на лекарствения продукт

10. Дата на последна актуализация на текста



Март, 2005 г.

