

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADALAT CRONO 30 mg Kontrollü Salım Tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nifedipin 30 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 23.9 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü Salım Tableti

Yuvarlak, konveks, pembe renkte film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 - Terapötik endikasyonları

1. Hipertansiyon tedavisi
2. Koroner kalp hastalığı tedavisi
- Kronik stabil anjina pektoris (efor anjinası)

4.2 - Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Tedavi mümkün olduğu kadar hastanın ihtiyacına göre düzenlenmelidir.

Doktor tarafından başka şekilde önerilmedikçe, yetişkinler için tavsiye edilen doz:

1. Hipertansiyonda günde 1 tablet ADALAT CRONO 30
(1 x 30 mg/gün)

2. Koroner kalp hastalığında

Kronik stabil anjina pektoris günde 1 tablet ADALAT CRONO 30
(efor anjinası) (1 x 30 mg/gün)

Başlangıç dozu olarak, günde 30 mg tek doz önerilir.

Hastalığın şiddeti ve hastanın cevabına göre, doz aşamalar halinde, günde tek seferde 120 mg'a çıkartılabilir.

CYP 3A4 inhibitörleri veya CYP 3A4 indüktörleri ile birlikte uygulanması durumunda, nifedipin dozunun ayarlanması veya nifedipinin hiç kullanılmaması tavsiye edilebilir (bkz. "Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri").

Kullanım süresine doktor karar vermelidir.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

ADALAT CRONO tabletler, yemeklerden bağımsız olarak, bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. Greyfurt suyu ile birlikte alınmından kaçınılmalıdır (bkz. "Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim biçimleri").

Tabletler bölünmemelidir ve çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek / Karaciğer yetmezliği:

Farmakokinetik verilere göre, böbrek yetmezliği olan hastalarda hiçbir doz ayarlamasına gerek yoktur (bkz. "Farmokinetik Özellikleri").

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatle izlenmelidir, ciddi vakalarda doz azaltımı gerekebilir.

Pediyatrik popülasyon:

ADALAT CRONO'nun 18 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği saptanmamıştır.

Geriyatrik popülasyon:

Farmakokinetik verilere göre, 65 yaş üzerindeki yaşlı hastalarda ADALAT CRONO kullanımına ilişkin doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3 - Kontrendikasyonlar

ADALAT CRONO 30, nifedipine veya yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda (bkz. Yardımcı maddelerin listesi) ve kardiyovasküler şokta kullanılmamalıdır.

Nifedipin, gebeliğin 20. haftasından önce ve emzirme sırasında kontrendikedir (bkz. Gebelik ve Laktasyon).

ADALAT CRONO Kock kesesi (proktokolektomi sonrasında ileostomi) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

Enzim indüksiyonu nedeniyle, nifedipin etkin plazma konsantrasyonuna erişemediği için, nifedipin, rifampisin ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. "Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler veya diğer etkileşim biçimleri").

4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Kan basıncı çok düşük olan (ciddi hipotansiyon, sistolik basınç < 90 mm Hg), kalp yetmezliği bulunan ve ciddi aort stenozu olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlarda, kontrollü çalışmalardan elde edilmiş güvenilirlik ve etkililik verileri mevcut değildir.

Hayvanlar ile gerçekleştirilen çalışmalar, ilacın organogenez sırasında veya sonrasında uygulanması durumunda çeşitli embriyotoksik, plasentatoksik ve fetotoksik etkileri olduğunu göstermektedir (bkz. "Klinik öncesi güvenilirlik verileri").

Klinik kanıttan elde edilen belirli bir prenatal risk tanımlanmamıştır. Perinatal asfiksida artış görülmekle birlikte, prematüre doğumun yanı sıra sezaryen doğum ve rahim içi büyüme gecikmesi de bildirilmiştir. Bu raporların altta yatan hipertansiyona mı, hipertansiyon tedavisine mi yoksa belirli bir ilaç etkisine mi bağlı olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Mevcut bilgiler, ilacın, henüz doğmamış veya yeni doğmuş bebek üzerindeki advers etkilerini ihtimal dışı bırakmak için yeterli değildir. Bu nedenle, gebeliğin 20. haftasından sonraki kullanımlar son derece dikkatli bir risk-fayda değerlendirmesi gerektirmektedir ve yalnızca diğer hiçbir tedavi seçeneğinin endike olmaması veya istenen etkiyi verememesi durumunda düşünülmelidir.

Ayrıca nifedipin, i.v. magnezyum sülfat ile birlikte kullanıldığında, anne ve fetüse zarar verebilecek şekilde kan basıncında aşırı bir düşüğe neden olabileceğinden kan basıncının dikkatli bir şekilde izlenmesi gerekmektedir.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalar dikkatle izlenmelidir, ciddi vakalarda doz azaltımı gerekebilir (bkz. Farmakokinetik Özellikler).

Biyolojik olarak inert komponentler, deforme olmadan feçesle atıldığı için, gastrointestinal kanalda ciddi darlık olan hastalarda obstrüktif belirtiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, ADALAT CRONO dikkatle uygulanmalıdır. Çok nadir olarak bezoarlar meydana gelebilir ve cerrahi müdahale gerekebilir.

Bilinen gastrointestinal hastalık hikayesi olmaksızın, bazı vakalarda obstrüktif semptomlar görülmüştür.

Baryum kontrastlı grafi uygulaması sırasında, ADALAT CRONO 30 mg kullanan hastalarda yalancı pozitif etkiler görülebilir (örneğin; dolum hataları polip olarak yorumlanabilir).

Nifedipin, sitokrom P450 3A4 sistemi yoluyla metabolize olur. Bu nedenle bu enzim sistemini inhibe ettiği veya indüklediği bilinen ilaçlar nifedipinin ilk geçiş veya klerens düzeyini değiştirebilir (bkz. "Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler veya diğer etkileşim formları").

Sitokrom P450 3A4 sistemini inhibe edici olan ve bu nedenle yüksek nifedipin plazma konsantrasyonlarına neden olabilecek ilaçlar, örn.:

- makrolid antibiyotikleri (örn. eritromisin)
- anti-HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir)
- azol antimikotikler (örn. ketokonazol)
- nefazodon ve fluoksetin antidepresanları
- kuinupristin/dalfopristin
- valproik asit
- simetidin

Bu ilaçların birlikte uygulanmasının ardından kan basıncı izlenmelidir ve gerekirse nifedipin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

120 mg'lık günlük maksimum nifedipin dozuna ulaşan doz titrasyonu, günde maksimum 2 mmol sodyum alımına neden olabilir. Kontrollü sodyum diyetindeki hastalar bu hususa dikkat etmelidir.

Özel popülasyonlarda kullanımı için bkz. bölüm "Pozoloji ve uygulama şekli".

4.5 - Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nifedipini etkileyen ilaçlar:

Nifedipin, hem ince bağırsakta, hem de karaciğerde lokalize sitokrom P450 3A4 enzim sistemi yoluyla metabolize olur. Dolayısıyla, bu enzim sistemini indüklediği veya inhibe ettiği bilinen ilaçlar, nifedipinin ilk geçişini (oral uygulama sonrası) veya klerensini değiştirebilirler (bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Nifedipinin aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulanması durumunda, etkileşimlerin kapsamı ve süresi göz önüne alınmalıdır:

Rifampisin

Rifampisin, sitokrom P450 3A4 sistemini kuvvetli bir şekilde indükler. Rifampisin ile birlikte kullanıldığında, nifedipinin biyoyararlanımı belirgin şekilde azalır ve bu yüzden etkinliği de azalır. Rifampisin ve nifedipinin birlikte kullanımı kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar).

Aşağıdaki zayıf ila orta derecede sitokrom P450 3A4 sistemi inhibitörlerinin birlikte alınmasının ardından kan basıncı izlenmelidir ve gerekirse nifedipin dozunda bir azaltma düşünülmelidir (bkz. "Pozoloji ve uygulama şekli").

Makrolid antibiyotikleri (örn. Eritromisin)

Nifedipin ve makrolid antibiyotikleri arasında yapılan etkileşim çalışmaları yoktur. Bazı makrolid antibiyotiklerinin, sitokrom P450 3A4 enzim sistemi aracılığı ile metabolize edilen ilaçların metabolizmasını inhibe ettiği bilinmektedir. Bu yüzden, nifedipin ve eritromisin aynı anda uygulandığında nifedipin plazma konsantrasyonunda artış potansiyeli gözardı edilemez (bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Azitromisin, yapısal olarak makrolid antibiyotikleri sınıfına dahil edilse de CYP3A4 inhibisyonuna sahip değildir.

Anti-HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir)

Nifedipin ve bazı anti-HIV proteaz inhibitörleri arasındaki etkileşim potansiyelini araştıran bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır. Bu tip ilaçların sitokrom P450 3A4 enzim sistemini inhibe ettikleri bilinmektedir. Ayrıca, bu sınıftaki ilaçların nifedipin metabolizmasına aracılık eden sitokrom P450 3A4 enzim sistemini *in vitro* inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu yüzden, nifedipin ile beraber uygulandıklarında azalmış ilk geçiş etkisi ve azalmış eliminasyona bağlı olarak, nifedipin plazma konsantrasyonunun önemli derecede artması gözardı edilemez. (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Azol antimikotikler (örn. Ketokonazol)

Nifedipin ve bazı azol antimikotikleri arasındaki ilaç etkileşim potansiyelini araştıran resmi bir çalışma henüz yapılmamıştır. Bu sınıfa ait ilaçların sitokrom P450 3A4 enzim sistemini inhibe ettikleri bilinmektedir. Oral olarak nifedipin ile birlikte uygulandığında, nifedipinin sistemik biyoyararlanımında absorpsiyon artışına bağlı önemli bir artış olması gözardı edilemez (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Fluoksetin

Nifedipin ve fluoksetinin etkileşim potansiyelini araştıran bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır. Fluoksetinin nifedipinin metabolizmasına aracılık eden sitokrom P450 3A4 enzim sistemini *in vitro* inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu yüzden, iki ilaç aynı anda uygulandığında nifedipin plazma konsantrasyonunda artış olması gözardı edilemez. (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Nefazodon

Nifedipin ve nefazodonun etkileşim potansiyelini araştıran bir klinik çalışma henüz yapılmamıştır. Nefazodonun diğer ilaçların sitokrom P450 3A4 enzim sistemiyle metabolizmasını inhibe ettiği bilinmektedir. Bu yüzden, iki ilacın birlikte uygulanması durumunda nifedipin plazma konsantrasyonlarında bir artış olması gözardı edilemez. (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Kuinupristin / Dalfopristin

Kuinupristin/Dalfopristin ile nifedipinin birlikte kullanımı, nifedipinin plazma konsantrasyonunda artışa yol açabilir (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Valproik asit

Nifedipin ve valproik asit arasındaki etkileşim potansiyelini araştırmak için resmi çalışmalar yapılmamıştır. Valproik asidin enzim indüksiyonuna bağlı olarak, ayrıca benzer kalsiyum kanal blokeri nimodipinin plazma konsantrasyonlarını azalttığı gösterildiği için, nifedipin plazma konsantrasyonlarında ve etkililiğinde bir azalma olması gözardı edilemez (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Simetidin

Sitokrom P450 3A4 inhibisyonuna bağlı olarak, simetidin plazma nifedipin düzeyini yükseltir ve antihipertansif etkiyi artırabilir (bkz. “Özel kullanım uyarıları ve önlemleri”).

Diğer çalışmalar:

Sisaprid:

Sisaprid ile nifedipinin birlikte kullanımı nifedipinin konsantrasyonlarını arttırabilir.

Fenitoin, karbamazepin ve fenobarbiton gibi sitokrom P450 3A4 sistemini indükleyici anti epileptik ilaçlar:

Fenitoin, Sitokrom P450 3A4 enzim sistemini indükler. Fenitoin ile nifedipinin birlikte kullanımında, nifedipinin biyoyararlanımı azalır ve etkinliği zayıflar. Birlikte kullanım sırasında nifedipine klinik yanıt monitörize edilmeli ve gerekirse nifedipin dozunun arttırılması değerlendirilmelidir. İki ilacın birlikte kullanımı sırasında, nifedipin dozu arttırılırsa, fenitoin ile tedavi kesildiğinde, nifedipin dozunun azaltılması değerlendirilmelidir.

Nifedipin ve karbamazepin veya fenobarbiton arasındaki etkileşim potansiyelini araştırmak için resmi çalışmalar yapılmamıştır. Her iki ilacın da, enzim indüksiyonuna bağlı olarak, yapıca benzer kalsiyum kanal blokeri nimodipinin plazma konsantrasyonlarını azalttığı gösterildiği için, nifedipin plazma konsantrasyonlarında ve etkinliğinde bir azalma olması gözardı edilemez.

Nifedipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

Kan basıncını düşüren ilaçlar:

Nifedipin, eşzamanlı uygulanan aşağıdaki antihipertansiflerin kan basıncını azaltıcı etkisini arttırabilir:

- diüretikler,
- β -blokörler,
- ADE-inhibitörleri,
- Anjiyotensin 1 (AT1) reseptör-antagonistleri,
- diğer kalsiyum antagonistleri,
- α -adrenerjik blokaj ajanları,
- PDE5 inhibitörleri,
- α -metildopa.

Nifedipinin, β -reseptör blokörleri ile birlikte uygulanması durumunda, hastalar dikkatlice izlenmelidir. İzole vakalarda kalp yetmezliğinde ilerleme bilinmektedir.

Digoksin

Nifedipin ve digoksinin birlikte verilmesi, digoksin klerensinde azalmaya, dolayısıyla digoksinin plazma düzeyinin yükselmesine yol açabilir. Bu sebeple önlem olarak hastalarda digoksin doz aşımı belirtileri kontrol edilmelidir. Gerekirse, digoksinin plazma konsantrasyon değeri göz önüne alınarak glikozid dozu azaltılmalıdır.

Kinidin

Kinidinle birlikte nifedipin uygulandığında, bazı vakalarda plazma kinidin düzeyinde azalma veya nifedipinin kesilmesiyle kinidin seviyesinde bir artış gözlenmiştir. Bu nedenle, ilave olarak nifedipin kullanıldığında ya da kullanımı kesildiğinde, kinidin plazma seviyelerinin izlenmesi, ve gerekirse kinidin dozunda ayarlama yapılması önerilir. Bazı araştırmacılar iki ilacın birlikte alınması durumunda, nifedipin plazma

konsantrasyonlarının arttığını bildirirken, diğer araştırmacılar da nifedipinin farmakokinetik değerlerinde bir değişim gözlenmediğini bildirmiştir. Bu sebeple, kinidin mevcut nifedipin tedavisine eklenirse, kan basıncı dikkatlice izlenmelidir. Gerekirse nifedipin dozu azaltılmalıdır.

Takrolimus

Takrolimusun sitokrom P450 3A4 enzim sistemi aracılığı ile metabolize edildiği gösterilmiştir. Yayınlanan son veriler, bireysel vakalarda, takrolimus ile aynı anda uygulanan nifedipin dozunun azaltılabileceğini göstermektedir. İki ilaç aynı anda uygulandığında, takrolimus plazma konsantrasyonları gözlenmeli ve gerekirse, takrolimus dozunun azaltılması düşünölmelidir.

İlaç-gıda etkileşimleri:

Greyfurt suyu

Greyfurt suyu sitokrom P450 3A4 enzim sistemini inhibe eder. Nifedipinin greyfurt suyuyla birlikte uygulanması, azalmış ilk geçiş etkisine veya azalmış klerense bağlı olarak, nifedipin plazma konsantrasyonlarında yükselmeye yol açar ve nifedipinin etkisini uzatır. Sonuç olarak, nifedipinin kan basıncını düşürücü etkisi artabilir. Greyfurt suyunun düzenli alınmasında son alınan greyfurt suyundan sonraki en az 3 gün boyunca bu etki devam edebilir.

Bu nedenle nifedipin kullanırken greyfurt / greyfurt suyunun alınmasından kaçınılmalıdır (bkz “Pozoloji ve uygulama şekli”).

Etkileşime girmeyen ilaçlar:

Ajmalin, benazepril, debrisoquine, doksazosin, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidin, asetilsalisilik asit (aspirin) 100 mg, kandesartan sileksetil, irbesartan, rosiglitazon, talinolol, triamteren hidroklorotiazid.

Diğer etkileşim şekilleri:

Nifedipin, üriner vanilil mandelik asit değerlerini spektrofotometrik ölçümlerde yanlışlıkla yükselmiş olarak gösterebilir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popölasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

4.6 - Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye: Nifedipinin gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Nifedipinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Klinik öncesi güvenilirlik verileri). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Nifedipin gebeliğin 20. haftasından önce kontrendikedir (bkz. Kontrendikasyonlar). Gebelerde yeterli çalışmalar yapılmamıştır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik etkiler görülmüştür (bkz. Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Laktasyon dönemi

Nifedipin anne sütüne geçmektedir. Bu konuda bir deneyim olmadığından, olası etkiler göz önüne alınarak, emzirme döneminde nifedipinin kullanılması elzem olduğu takdirde, öncelikle emzirmeye son verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilité

Nadir *in vitro* fertilizasyon vakalarında, nifedipin benzeri kalsiyum antagonistleri ile spermatozoalardaki reversibl biyokimyasal değişiklikler arasında ilişki görülmüştür. Tekrarlanan *in vitro* fertilizasyon girişimlerinin başarısız olduğu erkeklerde, sonuç başka bir nedene bağlanamıyorsa, nifedipin benzeri kalsiyum antagonistleri muhtemel bir neden olarak göz önüne alınmalıdır.

Nifedipinin, sıçanlar, fareler ve tavşanlarda sayısal anomaliler, ekstremite anomalileri, yarık damak, yarık sternum ve kaburga anomalileri dahil olmak üzere teratojenik bulgulara neden olduğu gösterilmiştir.

Sayısal anomaliler ve ekstremite şekil bozuklukları tehlike arz eden uterin kan akışının bir sonucu olabilir ancak bu durum, yalnızca nifedipin ile tedavi edilen hayvanlarda organogenez dönemi bittikten sonra da gözlenmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik etkiler görülmüştür. Hayvanlarda bu etkilerin görülmesine yol açan dozlar, toksik olmakla birlikte, insanlar için tavsiye edilen maksimum dozdan defalarca daha yüksektir.

4.7 - Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bireyden bireye değişiklik gösteren ilacın etkileri araç ve makine kullanma kabiliyetini etkileyebilir (bkz. İstenmeyen etkiler). Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcında, tedavi değiştirildiğinde ve alkolle birlikte alındığında dikkatli olunmalıdır.

4.8 - İstenmeyen etkiler

Nifedipin ile plasebo kontrollü çalışmalara dayanan advers ilaç reaksiyonlarının (ADR'ler), CIOMS III sıklık kategorilerine (klinik çalışma veritabanı: nifedipin n = 2.661; plasebo n= 1.486; durum: 22 Şubat 2006 ve ACTION çalışması: nifedipin n = 3.825; plasebo n = 3.840) göre sıralaması aşağıda gösterilmiştir:

"Sık" ibaresinin altında gösterilen advers reaksiyonlar, ödem (%9,9) ve baş ağrısı (%3,9) hariç olmak üzere %3'ün altında bir sıklıkla gözlenmiştir.

Nifedipin içeren ürünlerle ilgili bildirilen ADR'lerin sıklığı azalan şiddet yönünde sunulmuştur. Sıklıklar yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1,000$ ila $< 1/100$) ve seyrek ($\geq 1/10,000$ ila $< 1/1,000$) şeklinde tanımlanmıştır. Yalnızca devam eden

pazarlama sonrası sürveyans sırasında tanımlanan ve sıklığı tahmin edilemeyen ADR'ler "bilinmiyor" başlığı altında sıralanmıştır.

Kan ve lenfatik sistem bozuklukları

Bilinmiyor: Agranülositoz, lökopeni

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Alerjik reaksiyon, alerjik ödem / anjiyoödem (hayati tehlike oluşturabilecek larinks ödemi dahil)

Seyrek: Kaşıntı, ürtiker, cilt döküntüsü

Bilinmiyor: Anafilaktik/anafilaktoid reaksiyon

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan: Anksiyete reaksiyonları, uyku bozuklukları

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Bilinmiyor: Hiperglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Vertigo, migren, baş dönmesi, titreme

Seyrek: Parestezi/disestezi

Bilinmiyor: Hipoestezi, somnolans

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bozukluğu

Bilinmiyor: Göz ağrısı

Kardiyak hastalıklar

Yaygın olmayan: Taşikardi, çarpıntı

Bilinmiyor: Göğüs ağrısı (Anjina pektoris)

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ödem, vazodilatasyon

Yaygın olmayan: Hipotansiyon, senkop

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın olmayan: Burun kanaması, nazal konjesyon

Bilinmiyor: Dispne

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Kabızlık

Yaygın olmayan: Gastrointestinal ağrı ve karın ağrısı, mide bulantısı, hazımsızlık, flatulans, ağız kuruluğu

Seyrek: Dişeti hiperplazisi

Bilinmiyor: Bezoar, disfaji, intestinal tıkanıklık, intestinal ülser, kusma, gastroözofajiyal sfinkter yetmezliği

Hepatobilier hastalıklar

Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde geçici artış

Bilinmiyor: Sarılık

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Eritem

Bilinmiyor: Toksik epidermal nekroliz, ışığa duyarlılık alerjik reaksiyonları, palpabl purpura

Kas-İskelet ve bağ doku bozuklukları

Yaygın olmayan: Kas krampları, eklem şişmesi

Bilinmiyor: Artralji, miyalji

Renal ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Poliüri, dizüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Erektile disfonksiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Hastalık hissi

Yaygın olmayan: Tanımlanamayan ağrı, üşüme

Malign hipertansiyon ve hipovolemik diyaliz hastalarında vazodilatasyon sonucu kan basıncında aşırı düşüş gelişebilir.

4.9 - Doz aşımı ve tedavisi**Belirtiler**

Ciddi nifedipin entoksikasyonunda kan basıncında düşüş, komaya kadar varabilen şuur bozuklukları, taşikardi, bradikardi, hiperglisemi, metabolik asidoz, hipoksi ve pulmoner ödem ile kardiyojenik şok görülebilir.

Tedavi

Doz aşımından şüphelenilmesi durumunda, etkin maddenin eliminasyonu ve stabil kardiyovasküler durumun sağlanması önceliklidir.

İlaç oral yoldan alındıktan sonra tam bir gastrik lavaj ve gerekliyse ince bağırsağın yıkanması gerekmektedir.

Özellikle, ADALAT CRONO gibi kontrollü salımlı ürünlerin entoksikasyonunda, etken maddenin sonradan oluşabilecek absorpsiyonunu önlemek için gastrik lavaj yanısıra, ince bağırsak yıkamasını da kapsayan tam bir eliminasyon sağlanmalıdır.

Nifedipin diyalize olmadığı için hemodiyalizin bir faydası yoktur. Plazmaferezi önerilir (plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır. Dağılım hacmi nispeten düşüktür).

Bradikardik kalp ritm bozuklukları, β -sempatomimetiklerle semptomatik olarak tedavi edilebilir. Hayatı tehdit eden bradikardik kalp ritm bozuklukları için geçici pacemaker tedavisi önerilebilir.

Kardiyojenik şok ve arteryel vazodilatasyonun sonucu olan hipotansiyon, kalsiyum ile tedavi edilebilir (10-20 ml %10'luk kalsiyum glukonat solüsyonu yavaşça i.v. yolla verilir. Gerekliyorsa doz tekrar edilir). Sonuç olarak, kalsiyum serum seviyeleri, normal seviyenin en üst sınırına ya da biraz daha yükseğe ulaşabilir. Kan basıncı kalsiyum ile yeterli seviyeye yükseltilemezse, ek olarak dopamin veya noradrenalin gibi vazokonstriktör sempatomimetikler uygulanır. Bu ilaçların dozu alınan cevaba göre belirlenir.

Ek sıvı verilmesi, kalbin aşırı yüklenmesi tehlikesinden dolayı dikkatle uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum kanal blokörleri

ATC-Kodu: C08 CA05

Etki mekanizması

Nifedipin, 1,4-dihidropiridin türevi bir kalsiyum antagonistidir. Kalsiyum antagonistleri, kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişini inhibe etmektedir. Nifedipin, özellikle miyokard hücreleri, koroner arterlerin düz kas hücreleri ve periferik damarlar üzerinde etkili olmaktadır.

Nifedipin arteriyollerde düz kas tonusunu azaltır, böylece artmış periferik direnci ve dolayısıyla kan basıncını düşürür. Tedavinin başlangıcında kalp hızında ve buna bağlı olarak kardiyak atım hacminde geçici refleks bir artış olabilir. Ancak, bu, vazodilatasyonu kompanse edecek düzeyde değildir. Ayrıca, nifedipin, gerek kısa, gerekse uzun dönemli tedavilerde, sodyum ve su ekskresyonunu artırır. Nifedipinin kan basıncını düşürücü etkisi, özellikle hipertansif hastalarda belirgindir.

Nifedipin, kalpte, koroner arterleri dilate etmekte, özellikle de büyük damarları etkilemekte, hatta kısmi stenozlu alanlarda bile etkisini göstermektedir. Ayrıca, nifedipin koroner arterlerin vasküler düz kas tonusunu azaltarak vazospazmı önlemektedir. Sonuç olarak, post-stenotik kan akımı ve oksijen temini artar. Buna paralel olarak, nifedipin, periferik direnci düşürerek oksijen gereksinimini azaltmaktadır (afterload). Nifedipinin uzun dönemli kullanımıyla, yeni aterosklerotik lezyonların oluşumu da önlenebilmektedir.

Klinik etkinlik

En az bir ilave risk faktörü taşıyan, 6321 yüksek tansiyonlu hastanın 3-4.8 yıl boyunca takip edildiği çok uluslu, randomize, çift kör, prospektif bir çalışmada, ADALAT CRONO'nun (Nifedipin GITS'in) kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları standart bir diüretik kombinasyonu ile kıyaslanabilecek derecede azaltabileceği gösterilmiştir.

5 yıllık bir izleme dönemi olan ve iyi uygulama standart tedavisi gören stabil angina pektorisli 7665 hastanın katıldığı çok merkezli, randomize, plasebo kontrollü, çift kör ACTION çalışmasında, ADALAT CRONO ve plasebonun klinik sonuçlar üzerindeki etkileri araştırılmıştır.

Etkinlik için birincil sonlanım noktası (birleşik herhangi bir sebepten ölüm, akut miyokardiyal enfarktüs, refrakter angina, yeni açık kalp yetmezliği, sekel bırakıcı inme ve çevresel revaskülarizasyonun oranı), ADALAT CRONO'ya ayrılan hastalar (n=3825) ve plaseboya ayrılan hastalar (n=3840) arasında değişiklik göstermemiştir ($P=0,54$).

Anjinası olan 3997 hipertansiyon hastasının katıldığı önceden tanımlanmış bir alt grup analizinde başlangıç düzeyinde ADALAT CRONO, birincil etkililik sonlanım noktasında %13'lük belirgin bir düşüşe neden olmuştur.

ADALAT CRONO'nun, birincil güvenlilik sonlanım noktası (birleşik herhangi bir nedenden ölüm, akut miyokardiyal enfarktüs ve sakat bırakıcı inmenin oranı) her iki tedavi grubunda da benzer olduğundan güvenilir olduğu gösterilmiştir ($P=0,86$).

ADALAT CRONO'nun önceden tanımlanmış üç ikincil sonlanım noktası üzerinde pozitif bir etkisi vardır. Birleşik ölüm, majör kardiyovasküler vakalar, revaskülarizasyon ve koroner anjiyografi (CAG) oranı % 11 ($P=0,0012$) azalmıştır; ana neden koroner anjiyografi ihtiyacındaki belirgin azalmadır. Nifedipin grubunda, plasebo ile karşılaştırıldığında ilk vaka olarak 150'den az CAG görülmüştür. Vasküler vakalar % 9 ($P=0,027$) oranında düşmüştür; ana neden perkütanöz koroner müdahale ve by-pass ameliyatı ihtiyacındaki azalmadır. Toplamda, nifedipin grubunda, plasebo ile karşılaştırıldığında ilk vaka olarak 89'dan az prosedür bulunmaktadır. Üçüncü ikincil sonlanım noktası sonucu olan majör kardiyovasküler vaka, iki tedavi grubu arasında farklılık göstermez ($P=0,26$).

5.2 - Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

ADALAT CRONO tabletleri, 24 saati aşkın bir süre hemen hemen sabit bir oranda nifedipin sağlayacak şekilde formüle edilmiştir. Nifedipin, tableten, membran kontrollü ozmotik itici-çekici (push-pull) proses ile salınmaktadır. Salım, gastrointestinal pH veya motiliteden bağımsızdır. Yutulduktan sonra, tabletteki biyolojik olarak inert komponentler, gastrointestinal kanaldan geçişte intakt olarak kalır ve çözünmeden feçesle atılır.

Emilim:

Oral uygulamadan sonra, nifedipin hemen hemen tümüyle absorbe olur. Hızlı salımlı nifedipin formülasyonlarının (ADALAT kapsül), sistemik yararlanımı ilk geçiş etkisine bağlı olarak %45-56 arasındadır. Kontrollü salımlı ADALAT CRONO tabletin, kapsüle göre rölatif biyoyararlanımı ise %68-86 civarındadır ve ilk dozdan sonra, yaklaşık 6-12 saat içinde plato oluşturmaktadır. Tok karnına uygulama, absorpsiyon oranını hafifçe değiştirir ancak bunun ilacın mevcudiyeti üzerinde bir etkisi yoktur.

Tekrarlanan dozları takiben, 24 saati aşkın bir süre ile rölatif olarak sabit plazma konsantrasyonları sağlanmaktadır. ADALAT CRONO 30 için pik plazma

konsantrasyonu, 20-21 ng/ml, pik plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı ise 12-15 saattir.

ADALAT CRONO tabletlerin pik plazma konsantrasyonları (C_{maks}) ve pik plazma konsantrasyonuna ulaşma süresi (t_{maks}) aşağıda verilmiştir:

	C_{maks} (µg/ml)	t_{maks} (saat)
ADALAT CRONO 20 mg kontrollü salım tableti	6 - 9	4 - 16 *
ADALAT CRONO 30 mg kontrollü salım tableti	20 - 21	12 - 15 *
ADALAT CRONO 60 mg kontrollü salım tableti	43 - 55	7 - 9 *

* Plazma konsantrasyon-zaman grafiği plato görünümünde olduğundan t_{maks} açıkça belirlenememiştir.

Dağılım:

Nifedipin plazma proteinlerine (albumin) yaklaşık % 95 oranında bağlanır. İntravenöz uygulama sonrası, dağılım yarı ömrü 5-6 dakika olarak tayin edilmiştir.

Biyotransformasyon:

Oral olarak uygulanan nifedipin, sindirim kanalında ve karaciğerde başlıca oksidasyon yoluyla metabolize olur. Metabolitler, farmakodinamik aktivite göstermez.

Nifedipin, metabolitleri halinde başlıca böbrekler ve yaklaşık % 5-15 oranında safra ile atılır. İdrarda bulunan değişmemiş madde miktarı % 0.1'den azdır.

Eliminasyon:

Klasik formülasyonlarda (ADALAT kapsüller), terminal eliminasyon yarılanma ömrü 1.7 - 3.4 saattir. Osmotik tableten nifedipin salınımı ve absorpsiyon süresince plato benzeri bir plazma konsantrasyonu sağlandığı için, ADALAT CRONO alındıktan sonraki terminal yarılanma ömrü anlamlı bir parametre değildir. Son dozun salınımindan ve absorpsiyonundan sonra, plazma konsantrasyonu klasik formülasyonlarda görülen yarılanma-ömrü ile azalır.

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

30 mg ve 60 mg'lık ADALAT CRONO'nun kullanımını takiben nifedipinin farmakokinetiği doz ile orantılıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan kişilerde ise total klirens azalır. Ciddi vakalarda doz azaltılması gerekli olabilir (bkz. "Özel kullanım uyarıları ve önlemleri").

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde, sağlıklı gönüllülere kıyasla önemli bir değişme ortaya çıkmamaktadır.

5.3 - Klinik öncesi güvenlilik verileri

Tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel gibi konvansiyonel çalışmalara dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamıştır.

Akut toksisite

Akut toksisite çalışmaları çeşitli hayvan türlerinde yapılmış ve elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir:

	LD ₅₀ (mg/kg)	
	Oral	i.v.
Fare	494 (421 - 572) *	4.2 (3.8 - 4.6) *
Sıçan	1022 (950 - 1087) *	15.5 (13.7 - 17.5) *
Tavşan	250 - 500	2 - 3
Kedi	≈ 100	0.5 - 8
Köpek	> 250	2 - 3

- % 95 Güven aralığı

Subakut ve subkronik toksisite

Sıçanlara 13 hafta boyunca günde 50 mg/kg vücut ağırlığı; köpeklere 4 hafta boyunca günde 100 mg/kg vücut ağırlığındaki dozlar oral olarak uygulandığında, bu dozlar toksik etkiler göstermeksizin tolere edilmiştir.

Köpekler, 6 gün boyunca uygulanan 0.1 mg / kg / gün'lük intravenöz dozları zarar görmeden tolere etmişlerdir. Sıçanlara 3 hafta boyunca uygulanan 2.5 mg / kg / günlük intravenöz dozlar da herhangi bir zarar göstermeksizin tolere edilmiştir.

Kronik toksisite

Köpekler, 1 yıl boyunca 100 mg / kg / gün'e kadar olan dozları toksik etki göstermeksizin tolere etmişlerdir. Sıçanlarda toksik etkiler, yiyecekte 1000 ppm'den fazla konsantrasyonlarda (5-7 mg/kg) ortaya çıkmıştır.

Karsinojenite

Sıçanlar üzerinde yapılan 2 yıl süreli bir çalışmada, nifedipinin karsinojenik etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamıştır.

Mutajenite

Mutajen etkileri değerlendirmek için farelerde, Ames testi, Dominan-letal test ve Micronucleus testi uygulanmıştır. Testlerde nifedipinin mutajenik etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır

Üreme toksikolojisi

Nifedipinin, sıçanlar, fareler ve tavşanlarda sayısal anomaliler, ekstremite anomalileri, yarık damak, yarık sternum ve kaburga anomalileri dahil olmak üzere teratojenik bulgulara neden olduğu gösterilmiştir.

Sayısal anomaliler ve ekstremite şekil bozuklukları tehlike arz eden uterin kan akışının bir sonucu olabilir ancak bu durum, yalnızca nifedipin ile tedavi edilen hayvanlarda organogenez dönemi bittikten sonra da gözlenmiştir.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik etkiler görülmüştür. Hayvanlarda bu etkilerin görülmesine yol açan dozlar, toksik olmakla birlikte, insanlar için tavsiye edilen maksimum dozdan defalarca daha yüksektir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 - Yardımcı maddelerin listesi

- Hidroksipropil metil selüloz (Hipromelloz)
- Polietilen oksit
- Magnezyum Stearat
- Sodyum klorür
- Kırmızı demir oksit (E 172)
- Selüloz asetat
- Polietilen glikol 3350
- Hidroksipropil selüloz
- Propilen glikol
- Titanyum dioksit (E 171)

6.2- Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 - Raf ömrü

36 ay

6.4 - Saklamaya yönelik özel tedbirler

30°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve ambalajında saklayınız. Işıktan koruyunuz.

6.5 - Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister: PVC – PVDC / Alüminyum folyo

20 veya 30 tablet

6.6 - Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

ADALAT CRONO, ilacın vücuda kontrollü salınımı sağlayan ve emilimi olmayan bir kabuk içerisinde bulunmaktadır. Salınım işlemi tamamlandığında, boş tablet vücuttan atılır ve bunun neticesinde dışkıda görülebilir.

Ürünün iç ve dış ambalajı, ADALAT CRONO’da bulunan ışığa hassas etken maddeyi ışıktan korur. Tabletler nemden korunmalı ve kullanılmadan hemen önce folyodan çıkarılmalıdır.

7. RUHSAT SAHİBİ

Bayer Schering Pharma AG, Almanya lisansı ile
Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Çakmak Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye, İstanbul

Tel: (0216) 528 36 00 Fax: (0216) 528 37 40

8. RUHSAT NUMARASI

99/71

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.07.1996

Son yenileme tarihi: 09.07.2009

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ

19.01.2011