

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба №	11-2200/25.07.00
595/27.06.00	<i>[Signature]</i>

## Кратка характеристика на продукта

### 1. Име на лекарственото средство

Corinfar® 10 retard  
Коринфар® 10 ретард

### 2. Количествен и качествен състав

1 таблетка с удължено освобождаване съдържа като лекарствена съставка 10 mg nifedipine.

### 3. Лекарствена форма

Таблетка с удължено освобождаване.

### 4. Клинични данни

#### 4.1. Показания

- ◆ есенциална хипертония
- ◆ вазоспастична ангина (ангина на Prinzmetal, вариантна ангина),
- ◆ стабилна стенокардия (в комбинация с  $\beta$ -блокери).

#### 4.2. Дозировка и начин на приложение

Дозировката се определя строго индивидуално според тежестта на заболяването и реакцията на пациента към медикамента.

Взависимост от съответната картина на заболяването подходящата доза се достига постепенно. Пациенти с намалена чернодробна функция трябва да се наблюдават внимателно, съответно, ако е необходимо може да се намали дозата.

Коринфар® 10 ретард е подходящ преди всичко за хипертонии с придружаващи тежки цереброваскуларни заболявания и пациенти, при които въз основа на ниското им телесно тегло или на предшестващо лечение с други антихипертензивни средства се очаква прекомерна реакция спрямо приема на нифедипин. По-внимателно коригиране на дозировката с Коринфар® 10 ретард трябва да става при пациенти, при които проявата на нежеланите лекарствени реакции от лечението с нифедипин може да бъде намалена чрез индивидуално дозиране.

Важат следните препоръки за дозировка при възрастни:

#### 1. Стабилна стенокардия и вазоспастична ангина пекторис

Лечението се провежда със средна дневна доза от 2-3 пъти дневно по 10 мг (2-3 пъти дневно по 1 таблетка с удължено освобождаване).

Ако се налага по-висока дозировка, то е възможно постепенно повишаване на дневната доза до 2 пъти дневно по 20-40 мг (2 пъти по 2-4 таблетки с удължено освобождаване).

Максималната дневна доза не трябва да превишава 80 мг (8 таблетки с удължено освобождаване).

#### 2. Есенциална хипертония

Лечението се провежда със средна дневна доза от 2-3 пъти дневно по 10 мг (2-3 пъти дневно по 1 таблетка с удължено освобождаване).

Ако се налага по-висока дозировка, то е възможно постепенно повишаване на дневната доза до максимум 2 пъти дневно по 20-40 мг (2 пъти по 2-4 таблетки с удължено освобождаване).

Максималната дневна доза не трябва да превишава 80 мг (8 таблетки с удължено освобождаване).



Коринфар® 10 ретард се приема обикновено след хранене, без да се съдвква, с достатъчно количество течност.

Приемът по време на хранене води до забавена, но не намалена резорбция на лекарството.

Интервалът на прием между 2 единични дози таблетки с удължено освобождаване Коринфар® 10 ретард (20 мг нифедипин) не трябва да бъде по-малък от 4 часа. Препоръчителният интервал при приемане 2 пъти дневно е около 12 часа (сутрин и вечер).

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.

Поради "Rebound" ефект, терапията, особено ако е била продължителна и/или е била провеждана с високи дози, трябва да се прекъсне с постепенна редукция на дозата.

#### 4.3. Противопоказания

- ◆ кардиоваскуларен шок,
- ◆ висока степен на аортна стеноза,
- ◆ нестабилна ангина пекторис,
- ◆ остър сърдечен инфаркт (в рамките на първите 4 седмици),
- ◆ установена свръхчувствителност към активната съставка нифедипин.

Предпазливост е необходима при изразено ниско кръвно налягане (тежка хипотония със систолична стойност под 90 mm Hg), а също и при декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

#### 4.4. Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

При едновременна употреба на нифедипин и на  $\beta$ -блокери е необходимо внимателно наблюдение на пациентите, поради възможно силно спадане на кръвното налягане; също така понякога може да се наблюдава и поява на сърдечна недостатъчност (виж т.4.5. Лекарствени и други взаимодействия).

Нифедипинът може да забави излъчването на сърдечния гликозид дигоксин. При едновременно лечение с двата медикамента може да се стигне до повишено ниво на дигоксина, с което да се усилят действието и нежеланите лекарствени реакции на сърдечния гликозид.

Препаратът не е индициран като монотерапия при болни с конгестивна сърдечна недостатъчност с оточен синдром.

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 спадане на кръвното налягане.

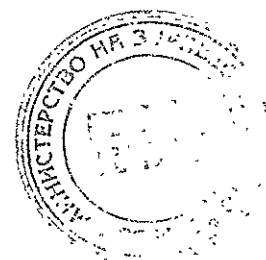
Пациентите с намалена чернодробна функция трябва да се наблюдават внимателно, съотв. може да се наложи намаляване на дозировката.

#### 4.5. Лекарствени и други взаимодействия

Понижаващото кръвното налягане действие на нифедипина може да се усили чрез едновременния прием на други понижаващи кръвното налягане медикаменти, както и на трициклични антидепресанти. При комбиниране с нитрати се усилюва действието върху кръвното налягане и сърдечната честота.

При едновременна употреба на нифедипин и на  $\beta$ -блокери е показан строг лекарски контрол на пациента, тъй като може да се стигне до силно спадане на кръвното налягане; също така понякога може да се предизвика сърдечна недостатъчност.

Определени лекарствени средства от групата на калциевите антагонисти могат да усилят негативното инотропно действие на антиаритмичните средства като амиодарон и хинидин. В това отношение липсват наблюдения за нифедипина.



При комбинирана терапия с хинидин се препоръчва контрол на плазменото ниво на хинидина, тъй като то в единични случаи се понижава, респ. след прекратяване на лечението с нифедипин значително може да се повиши.

Чрез нифедипина може да се повиши нивото на дигоксина и теофилина в плазмата и се налага те също да се контролират.

Симетидин и в по-малка степен ранитидин могат да повишат плазменото ниво на нифедипина и с това да усилят действието му.

#### **4.6. Бременност и кърмене**

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

Нифедипинът преминава 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 нифедипин е наложително.

#### **4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Лечението с този медикамент трябва да се осъществява под постоянен лекарски контрол. Чрез индивидуално проявяващи се различни реакции може така да се промени възможността за реагиране, че да повлияе способността за активно участие в уличното движение, за обслужването на машини или за работа без сигурна опора. Това важи в по-голяма степен в началото на лечението, при повишаване на дозировката или смяна на препарата, както и при едновременната употреба на алкохол.

#### **4.8. Нежелани лекарствени реакции**

В първите седмици на лечението може да се стигне до по-често отделяне на урина. При бъбречна недостатъчност нифедипинът може да доведе до влошаване на функцията на бъбреците, което има преходен характер.

При пациенти с хипертония или коронарна болест на сърцето, вследствие внезапното прекъсване на приема на нифедипин, може да се предизвика хипертензивна криза или миокардна исхемия („Rebound-феномен“).

##### *Често:*

Преди всичко в началото на лечението може да се появят често, в повечето случаи с преходен характер, главоболие, зачервяване на лицето, респ. на кожата с чувство за затопляне (еритема, еритромелалгия).

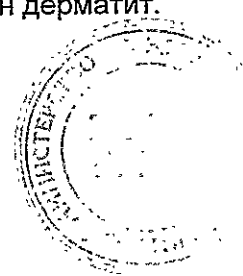
##### *Понякога:*

Понякога особено в началото на лечението може да се стигне до проявата на случаи на ангина пекторис, респ. при пациенти, страдащи от ангина пекторис, до повишаване честотата, продължителността и тежестта на протичане на заболяването. Понякога може да се появят замаяност, палпитация, тахикардия, понижаване на кръвното налягане под нормата (хипотонична реакция на кръвообращението), отоци на подбедрицата, вследствие на вазодилатацията, както и световъртеж, умора и парестезии.

##### *Рядко:*

В редки случаи нифедипинът може да предизвика стомашно-чревни нарушения като гадене, чувство за пълнота в корема и диария.

Също така в редки случаи се наблюдават кожни реакции на свръхчувствителност като пруритус, уртикария, екзантема, а в единични случаи и ексфолиативен дерматит.



Рядко, преди всичко при по-възрастни пациенти, след дълготраен прием на медикамента се наблюдава гинекомастия, която е обратима във всички досега наблюдавани случаи след прекратяване приема на медикамента.

*Много рядко:*

При приема на нифедипин са описани в много редки случаи предизвикани промени в кръвната картина като анемия, левкопения, тромбопения, тромбоцитопенична пурпура.

Много рядко е възможно и повишаване нивото на кръвната захар (хипергликемия). В това отношение трябва да се внимава при пациенти с Diabetes mellitus.

*В единични случаи:*

В единичен случай е описан сърдечен инфаркт.

Особено при приема на високи дози в единични случаи е възможна появата на мускулни болки, тремор, както и на слаби бързопреходни зрителни смущения.

След продължителна терапия в единични случаи може да се появят изменения във венците (хиперплазия на гингивата), които обаче изцяло отзвучават след прекратяване приема на медикамента.

В единични случаи се наблюдават смущения в чернодробните функции (хепатална холестаза, покачване на трансминазите), които изчезват при прекратяване на терапията, и алергично чернодробно възпаление (хепатит) на алергична основа.

#### **4.9. Предозиране**

*Интоксикационни симптоми*

При тежко отравяне с нифедипин се наблюдават следните симптоми:

замъгляване на съзнанието до кома, спадане на кръвното налягане, тахикардия/брадикардия, хипергликемия, метаболитна ацидоза, хипоксия, кардиогенен шок с белодробен оток.

*Терапия на интоксикация*

Терапевтично преди всичко трябва да се елиминира отровата и да се възстанови стабилното състояние на сърдечно-съдовата система.

След орален прием трябва да се направи стомашна промивка, евентуално в комбинация с промивка на тънките черва.

Особено при отравяне с препарати със забавено освобождаване трябва да се цели по възможност пълно елиминиране, включително и от тънките черва, за да се намали неизбежната последваща резорбция на активната субстанция.

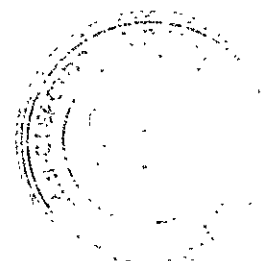
При прием на лаксативни средства трябва да се има пред вид подтискането на чревната мускулатура до атония на червата, предизвикано от калциевите антагонисти.

Хемодиализа е безсмислено да се прави, поради това че нифедипинът не се излъчва с урината, обаче се препоръчва плазмафереза (висока степен на свързване с плазмените протеини, относително ниски обеми на разпределение).

Брадикардията се лекува симптоматично с атропин и/или бета-симпатикомиметици, но при животозастрашаваща брадикардия се налага временно прилагане на пейсмейкър.

Хипотонията като следствие от кардиогенен шок и артериална вазодилатация се лекува с калций (1-2 г калциев глюконат интравенозно), допамин (до 25 мкг/кг/минута), добутамин (до 15 мкг/кг/минута), адреналин, респ. норадреналин. Дозировката на тези медикаменти се определя индивидуално, съобразно желаното действие.

Плазменото ниво на калция трябва да се поддържа в границите на нормата до леко завишено.



Допълнителното приемане на течности или обемни заместители трябва да става под хемодинамичен контрол, поради заплашващото сърдечно претоварване.

## 5. Фармакологични данни

### 5.1. Фармакодинамични свойства

Нифедипинът е калциев антагонист от групата на 1,4-дихидропиридините. Тези калциеви антагонисти реагират по строго специфичен начин с волтажно зависимите калциеви канали и потискат потока на калциевите йони през калциевите канали от L-тип. Това довежда до намаляване на интрацелуларната концентрация на калция.

Нифедипинът действа преди всичко на гладкомускулните клетки на коронарните артерии и на периферните артерии и артериоли. Този ефект предизвиква вазодилатация. В терапевтични дози нифедипинът практически няма директно действие върху миокарда.

В сърцето нифедипинът намалява мускулния тонус на коронарните артерии, при което те се разширяват и с това се подобрява оросяването. Едновременно с това вследствие на артериалната вазодилатация нифедипинът намалява периферното съдово съпротивление (следнатоварване на сърцето).

В началото на лечението с нифедипин рефлексорно може да се предизвика повишаване на сърдечната честота и на минутния сърдечен обем. Това повишение обаче не е достатъчно, за да компенсира вазодилатацията и поради тази причина кръвното налягане намалява.

При продължителна терапия с нифедипин първоначално повишеният сърдечен минутен обем се връща до изходната стойност. При хипертоници понижаването на кръвното налягане се наблюдава особено отчетливо.

### 5.2. Фармакокинетични свойства

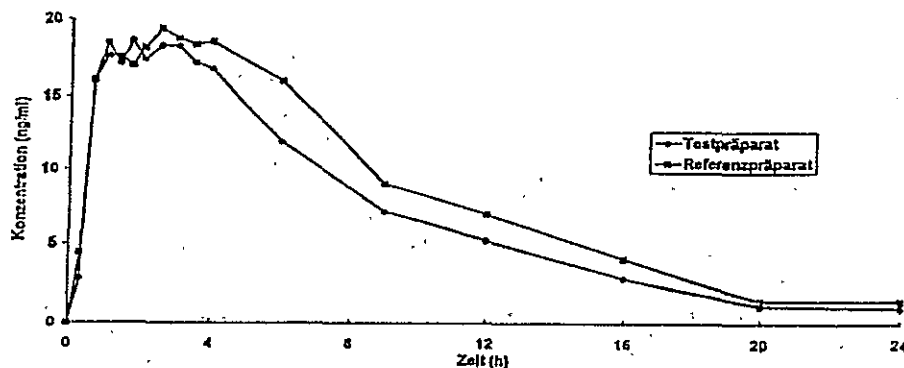
След орален прием на празен стомах активната съставка нифедипин бързо и почти напълно се резорбира, като степента на резорбция възлиза на 90-100%. Нифедипинът се подлага на „First-pass-Effect“ в черния дроб, така че след орално приемане на нифедипин системната наличност е 50-70%. Максималната плазмена, респ. серумна концентрация се достига при прием на нифедипин-съдържащ разтвор след около 15 минути, а при прием на лекарствени форми с обикновено освобождаване след 15-75 минути.

Проведено през 1996 г. сравнително изследване за бионаличност на препарата (single-dose) при 24 пациента, след прием съответно на 20 мг нифедипин, показва следните стойности в сравнение с референтен препарат:

	Коринфар® 10 ретард	Референтен препарат
Максимална плазмена концентрация $c_{max}$ (ng/ml)	26,8±10,8	28,3±13,8
Време за достигане на макс. плазмена концентрация $t_{max}$ (h)	2,3±1,4	2,3±1,6
Площ под кривата концентрация-време AUC в ng/ml.h	207,0±110,7	240,0±157,6

Данните са дадени като средни стойности и като стандартно отклонение.

T = тестван препарат, Коринфар® 10 ретард  
 R = референтен препарат



Нифедипинът се свързва около 95% с плазмените белтъци (албумин).

Нифедипинът се метаболизира почти напълно в черния дроб по окислителни и хидролитични пътища. Получените метаболити не показват фармакодинамична активност.

Нифедипинът, под форма на метаболити, се излъчва предимно ренално, при което главният метаболит (M-1) е 60-80% от приетата доза нифедипин. Остатъкът се излъчва под формата на метаболити чрез екскрементите. Непроменена субстанция може да бъде открита като следи в урината (под 0,1%).

Времето на полуелиминиране е 2-5 часа.

Няма съобщения за кумулиране на субстанцията при продължителна терапия при обичайната дозировка.

При намалена чернодробна функция се стига до значително удължаване на времето на полуелиминиране и до намаляване на общия клирънс. Трябва да се предприеме съответно намаляване на дозата.

### 5.3. Предклинични данни за безопасност

#### Остра токсичност

Проведени са изследвания за остра токсичност върху различни животински видове. Те не са показали особена чувствителност.

#### Хронична токсичност / Субхронична токсичност

Изследванията при плъхове и кучета не показват токсично действие на нифедипина.

#### Мутагенен и канцерогенен потенциал

In-vivo и in-vitro изследванията са дали негативни резултати, така че мутагенно действие при хора може напълно да се изключи. Продължителните изследвания (2 години) при плъхове не са дали никакво доказателство за канцерогенен ефект на нифедипина.

#### Токсичност върху репродуктивната система

Експериментални студии, които са били проведени с три животински вида, са дали при два от тях доказателства за тератогенен ефект (цепнато небце, кардио-васкуларни аномалии).

Няма достатъчен опит от приложението на препарата при хора в първите шест месеца от бременността. В малък брой от случаите се съобщава за приложение на нифедипина без неблагоприятни последици през последните три месеца от бременността.





**7. Име и адрес на производителя**

**Производител и носител на регистрацията**

Arzneimittelwerk Dresden GmbH

Meißnerstraße 35

01445 Radebeul, Germany

Postfach 010131/010132

01435 Radebeul, Germany

**8. Страни, в които лекарственото средство е регистрирано**

Препаратът е регистриран в Германия, Беларусия, Казахстан, Узбекистан, Киргистан, Туркменистан, Армения, Полша, Литва, Латвия, Естония, Румъния, Украйна, Чешката Република, Словакия, Руската федерация, Филипините, Унгария, Азербайджан, Грузия.

**9. Първа регистрация на лекарственото средство**

Германия: 19.09.1979 г.; Рег.N: 12/11/758

**10. Състояние на информацията**

Юни 1997

