

Кратка характеристика на продукта

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСВЕНИЯ ПРОДУКТ

РАВЕНА 10 mg филмирани таблетки
RAVENA 10 mg film-coated tablets

РАВЕНА 20 mg филмирани таблетки
RAVENA 20 mg film-coated tablets

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ 11-4443 / 13.03.09
17 / 15.05.08

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

РАВЕНА 10 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 10 mg нитрендипин (*nitrendipine*).

РАВЕНА 20 mg филмирани таблетки
Една филмирана таблетка съдържа 20 mg нитрендипин (*nitrendipine*).

За пълния списък с помощни вещества виж т. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирани таблетка.

Кръгли, двойноизпъкнали таблетки с жълтеникав цвят и делителна черта от едната страна. Всяка таблетка може да бъде разделяна на две еднакви части.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

Терапевтични показания

Есенциална артериална хипертония

4.2 Дозировка и метод на приложение

Лечението трябва да се проведе по индивидуално дозиране в зависимост от степента на заболяването. Ако друго не е предписано се препоръчва следното дозиране:

РАВЕНА 10 mg филмирани таблетки

Два пъти дневно по една филмирана таблетка, сутрин и вечер (еквивалентно на 20 mg нитрендипин). Ако спадането на кръвното налягане е неадекватно, дневната доза може постепенно да се повиши до две таблетки два пъти на ден (еквивалентно на 40 mg нитрендипин).

РАВЕНА 20 mg филмирани таблетки

Един път дневно по една филмирана таблетка, сутрин (еквивалентно на 20 mg нитрендипин). Ако спадането на кръвното налягане е неадекватно, дневната



доза може постепенно да се повиши до една таблетка два пъти на ден (еквивалентно на 40 mg нитрендипин).

Максималната дневна доза е 40 mg нитрендипин.

Начин на приложение и продължителност на лечението

Таблетките трябва да се приемат цели (без да дъвчат) веднъж дневно с достатъчно количество течност, след хранене.

Таблетките не трябва да се приемат със сок от грейпфрут, тъй като това може да увеличи ефекта на нитрендипин (виж т. 4.5).

Продължителността на лечението се определя от лекуващия лекар.

4.3 Противопоказания

РАВЕНА не трябва да се използва в случаи на:

- Свръхчувствителност към активното вещество, 1,4-дихидропиридин калциеви антагонисти или към някоя от другите съставки на препарата.
- Кардиоваскуларен шок.
- Високостепенна аортна или субаортна клапна стеноза.
- Остър миокарден инфаркт (през първите 4 седмици).
- Нестабилна ангина пекторис.
- Бременност и кърмене.

4.4 Специални противопоказания и специални предупреждения за употреба

Пациенти с чернодробни нарушения

При пациенти с хронични чернодробни заболявания, особено при пациенти в напреднала възраст, е възможно разграждането на лекарството да се забави, което да доведе до значително понижаване на кръвното налягане. По тази причина, дозирането при тези пациенти трябва да започне с една таблетка РАВЕНА 10 mg или половин таблетка РАВЕНА 20 mg (еквивалентно на 10 mg нитрендипин) и да е придружено с чест контрол на кръвното налягане. Ако въпреки това кръвното налягане се понижи значително е необходимо лекарството да бъде заменено с друг, по-подходящ лекарствен продукт.

Пациенти със сърдечна недостатъчност

Препоръчително е регулярно лекарско наблюдение при пациенти с декомпенсирана сърдечна недостатъчност.

Трябва да се избягва едновременното интравенозно приложение на бета-блокери и нитрендипин.

Деца

Безопасността и ефикасността при деца не е установена.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефектът на понижаване на кръвното налягане на нитрендипин може да бъде засилен от други антихипертензивни лекарства.



Едновременната употреба на нитрендипин и бета блокери изисква регулярно следене на пациента, тъй като тази комбинация може да доведе до силно спадане на кръвното налягане и в редки случаи да се развие сърдечна недостатъчност (виж също т. 4.4).

Циметидинът може да увеличи концентрацията на нитрендипин в плазмата и да повлияе върху неговия ефект.

Въз основа на проведени експерименти с нифедипин (друг калциев антагонист), може да се очаква, че рифампицин, въз основа на своето ензим-индуциращо действие, ускорява разграждането на нитрендипин. По този начин ефективността на нитрендипин може да бъде намалена. По тази причина, едновременната употреба на рифампицин може да наложи адаптиране на дозирането на нитрендипин и при необходимост да бъде назначено допълнително лечение.

Сок от грейпфрут инхибира окислителното разграждане на нитрендипин, което води до увеличение на плазмената концентрация и може да засили понижението на кръвното налягане.

Едновременната употреба с дигоксин може да доведе до увеличаване на концентрацията на плазмения дигоксин. Ето защо е необходимо да се внимава за симптоми на дигоксиново предозиране и ако е необходимо да се определи концентрацията на дигоксин в плазмата. При необходимост да се намали дозировката на дигоксин.

Калциевите антагонисти могат да увеличат негативния инотропен ефект на антиаритмичните лекарства (като напр. амиодарон и хинидин) и да доведат до синусов арест и AV блок.

Ефектът на някои мускулни релаксанти (панкурониев бромид, векурониев бромид) може да се удължи.

Едновременното използване с празозин може да доведе до засилена хипотония.

4.6 Бременност и кърмене

Бременност

По време на бременност лечение с РАВЕНА не трябва да се провежда, тъй като експериментални проучвания в токсични за плода дозировки показват тератогенен ефект. Липсва опит с приложението на лекарството по време на бременност при хора.

Кърмене

Малки количества нитрендипин се екскретират в майчиното мляко. Концентрацията в млякото е еквивалентна на тази в плазмата. Тъй като



опит за възможното въздействие върху кърмачетата, кърменето трябва да се преустанови, ако е необходимо лечение с РАВЕНА по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Лечението на високо кръвно налягане с това лекарство изисква редовен лекарски контрол. Индивидуалните реакции към лекарството могат да намалят способността за активно участие в уличното движение, работа с машини или работа без сигурна опора. Това важи в по-голяма степен в началото на лечението или при увеличаване на дозировката, смяна на лекарството, както и при едновременно приемане на алкохол.

4.8 Нежелани реакции

Честотата на проява на описаните по-долу нежелани реакции се определя условно като: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$), много редки ($< 1/10,000$ или с неизвестна честота).

Сърдечни нарушения

Нечести: Палпитации, тахикардия. Понякога, особено в началото на лечението, пациентите могат да получат ангина пекторис, а при пациенти със съществуваща ангина пекторис – да се влоши състоянието им и да се увеличи честотата и продължителността на атаката.

Много редки: Миокарден инфаркт.

Нарушения на нервната система

Чести: Особено в началото на лечението, пациентите се оплакват от главоболие, което в повечето случаи е преходно и краткотрайно.

Нечести: Световъртеж, умора, главоболие, парестезия.

Редки: Тремор, особено при висока дозировка.

Нарушения на очите

Редки: Наблюдавани са незначителни, преходни промени в зрителното възприятие, особено при висока дозировка.

Стомашно-чревни нарушения

Нечести: Стомашно-чревни нарушения (повръщане, чувство на преситеност, диария).

Много редки: При продължително лечение в единични случаи може да се получи гингивална хиперплазия, която преминава след като спре приема на лекарството.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Нечести: По време на първите няколко седмици от лечението количество отделена урина може да се увеличи.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан



Чести: Особено в началото на лечението, се появява зачервяване на кожата на лицето и/или еритема (и двете преходни).

Редки: Алергични кожни реакции (пруритос, уртикария, екзантем).

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан

Чести: При висока дозировка се наблюдава миалгия.

Съдови нарушения

Нечести: Значително понижаване на кръвното налягане (хипотония).

Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение

Нечести: Оток в долната част на краката, дължащ се на вазодилатация.

Хепато-билиарни (черен дроб и жлъчка) нарушения

Много редки – увеличение на специфичните чернодробни ензими (алкална фосфатаза и/или SGOT, SGPT), което преминава след преустановяване на лечението.

Нарушения на възпроизводителната система и гърдата

Много редки: Главно при продължително лечение на пациенти в старческа възраст се среща гинекомастия, която преминава след спиране на приема на лекарството.

Психични нарушения

Редки: Безпокойство.

4.9 Предозиране

Симптоми на интоксикация

В случаите на предозиране се наблюдават следните симптоми: интензивно зачервяване, главоболие, значително понижаване на кръвното налягане (с циркулаторен колапс) и промени в сърдечния ритъм (брадикардия, тахикардия).

Лечение на интоксикацията

Мерките се фокусират върху елиминиране на лекарството и хемодинамично стабилизиране. След перорално приемане на предозиращи количества е показана стомашна промивка, евентуално в комбинация с промивка на тънките черва. При приемане на лаксативи трябва да се има предвид, че калциевите антагонисти инхибират чревната гладка мускулатура до точката на чревна атония. Хемодиализата е неподходяща, тъй като нитрендипин не се диализира, но плазмаферезата се препоръчва, защото нитрендипин се свързва екстензивно с плазмените протеини (високо плазмено свързване) и има относително малък обем на разпределение.

Брадикардията и аритмията трябва да се лекуват симптоматично с атропин и/или орципреналин, а при животозастрашаваща брадикардна аритмия е необходим временен пейсмейкър. Хипотонията, като следствие от кардиогенен



шок и артериална вазодилатация, най-добре се лекува чрез прилагане на калций (1-2 грама калциев глюконат интравенозно), допамин (до 25 $\mu\text{g/kg/min}$), добутамин (15 $\mu\text{g/kg/min}$), епинефрин или норепинефрин. Дозирането на тези лекарства е в зависимост от получения отговор. Серумната калциева концентрация трябва да се запази под нормалните стойности или леко да се повиши.

Допълнителни течности или заместителен обем трябва да се въвеждат с внимание и само при хемодинамичен контрол, поради риск от застрашаващо сърдечно претоварване.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Блокери на калциевите канали

АТС код: C08CA08

Като калциев антагонист нитрендипин блокира трансмембрания приток на калциев йони през съдовите гладко-мускулни клетки. Това се проявява по следния начин:

- Предпазва от увеличение на потока на калциев йони в клетките.
- Инхибира миогенните, калциево-зависими съдови мускулни контракции.
- Намалява периферната съдова резистентност.
- Намалява патологично увеличеното артериално кръвно налягане.
- Леко повишаване на отделянето на натрий с урината, особено в началото на лечението.

5.2 Фармакокинетични свойства

След перорален прием нитрендипин се резорбира до около 80%. Максималната плазмена концентрация се достига след около 1,5 – 2 часа. Абсолютната бионаличност на нитрендипин е под $16 \pm 6\%$, поради екстензивния метаболизъм при първо преминаване през черния дроб (first-pass effect). Нитрендипин не кумулира. Обемът на разпределение в стабилно състояние (VD_{ss}) след интравенозно приложение е $5,0 \pm 1,6$ l/kg. Свързването с плазмените протеини варира между 97-99%. Нитрендипин претърпява екстензивна биотрансформация и се разгражда до 5 фармакодинамично слабо активни метаболити (до 1000 пъти по-слаби от изходното лекарство).

Времето на полуживот е 2-24 часа. Поради екстензивната биотрансформация на лекарството и ниския бъбречен клирънс, по-малко от 0,1% от дозата нитрендипин се елиминира през бъбреците. След перорално приложение 35-45% от дозата се екскретира чрез бъбреците като полярни метаболити през първите 24 часа. Около 77% от приложената доза се екскретира чрез бъбреците и приблизително 8% чрез урината и фекалиите в рамките на 96 часа. Общият перорален клирънс на нитрендипин е около 81-87 L/h.



При пациенти с чернодробна недостатъчност бионаличността на нитрендипин се увеличава 2 до 3 пъти, вероятно в резултат на намаляване на разграждането при първо преминаване през черния дроб (first-pass effect). Времето на елиминиране при такива пациенти се удължава.

Нитрендипин преминава през плацентата и се екскретира в майчиното мляко. Нитрендипин не се диализира.

Ако нитрендипин се приема със сок от грейпфрут, бионаличността му ще се увеличи поради инхибиране на разграждането при първо преминаване през черния дроб (first-pass effect).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

След еднократен перорален прием при плъхове и зайци, нитрендипин показва ниска токсичност ($LD_{50} \geq 2500$ mg/kg BW). Кучетата показват по-висока чувствителност ($LD_{50} \geq 100$ mg/kg BW).

Хронична токсичност

Проучвания проведени върху плъхове показват, че нитрендипин, приеман в продължение на 3 месеца в дози до 100 mg/kg, не показва токсичен ефект.

Мутагенен и туморогенен потенциал

При различни *in vitro* и *in vivo* проучвания нитрендипин не показва мутагенен ефект. При проучвания проведени върху плъхове в период от две години (използвайки дози до 125 mg/kg) и върху мишки за 21 месеца (използвайки дози до 100 mg/kg) не са установени данни за канцерогенен ефект.

Репродуктивна токсичност

Проучване за репродуктивна токсичност при плъхове с дневни дози до 10 mg/kg телесно тегло не показва токсичен ефект върху фертилността или перинаталното или постнатално развитие. Проучвания върху маймуни за ембриотоксичност показват, че при определени, токсични за майката дози от 100 mg/kg телесно тегло се получават дефекти в областта на фалангите при плода.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Микрокристална целулоза
Глицерол
Магнезиев стерат
Царевично нишесте
D-манитол
Повидон
Хидроксипропилметилцелулоза
Полисорбат 80
Захароза
Колоиден силициев диоксид
Оцветители E 171, E 172



6.2 Несъвместимости

Не са известни.

6.3 Срок на годност

4 години.

6.4 Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина. Тъй като нитрендипин е чувствителен към светлината, таблетката да се изважда от блистера само непосредствено преди употреба.

Да се съхранява при температура под 25°C.

6.5 Данни за опаковката

ПВХ/ПВДХ алуминиеви блистери.

Оригинални опаковки по 20,50 и 100 филмирани таблетки.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРОИЗВОДИТЕЛ И ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Германия

Tel.: +49 6101 603-0

Fax: +49 6101 603-259

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РАВЕНА 10 mg филмирани таблетки: 20020839

РАВЕНА 20 mg филмирани таблетки: 20020840

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

18.10.2002

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Май 2008

