

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADALAT CRONO® 60 mg Kontrollü Salım Tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Nifedipin 60 mg

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür 47.8 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kontrollü Salım Tableti

Yuvarlak, konveks, pembe renkte renginde film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 - Terapötik endikasyonlar

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

Ciddi hipertansiyonda önerilen başlangıç dozu günde 30 mg'dır. Eğer gerekli ise doz bireysel ihtiyaçlara göre günde tek seferde 90 mg'a çıkartılabilir.

2. Koroner kalp hastalığında

Başlangıç dozu günde tek doz 30 mg'dır. Doz bireysel ihtiyaçlara göre günde tek seferde maksimum 90 mg'a kadar yükseltilebilir.

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 formları").

Kullanım süresine doktor karar vermelidir.

Uygulama şekli

Oral kullanım içindir.

ADALAT CRONO tabletler, 24 saat ara ile tercihen günün hep aynı saatlerinde, tercihen sabahları, yemeklerden bağımsız olarak, bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. Greyfurt suyu ile birlikte alımından kaçınılmalıdır (bkz. "4.5 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.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 - Kontrendikasyonlar

ADALAT CRONO,

- Teorik çapraz reaksiyon riski nedeniyle nifedipin veya diğer dihidropiridinlere ya da ilacın içeriğindeki yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılığı olan hastalara uygulanmamalıdır (bkz. bölüm “4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” ve “6.1 Yardımcı maddelerin listesi”),
- Kardiyojenik şok, klinik açıdan anlamlı aort stenozu ve stabil olmayan anjina pektoris olgularında veya miyokard enfarktüsü sırasında ya da sonraki bir ay içinde kullanılmamalıdır,
- Akut anjina ataklarının tedavisi için kullanılmamalıdır,
- Miyokard enfarktüsüne yönelik sekonder koruma amacıyla kullanılmamalıdır,
- Formülasyonun etki süresinden ötürü, karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulanmamalıdır,
- Gastrointestinal obstrüksiyon veya özofageal obstrüksiyon öyküsü ya da gastrointestinal kanal çapında herhangi bir derecede lümen daralması olan hastalara uygulanmamalıdır,
- Kock kesesi (proktokolektomi sonrası ileostomi) olan hastalarda kullanılmamalıdır,
- Crohn hastalığı veya inflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastalarda kontrendikedir,
- Enzim indüksiyonu nedeniyle nifedipinin etkili plazma düzeylerine ulaşamayacağı için, ADALAT CRONO rifampisinle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm “4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler veya diğer etkileşim biçimleri”),
- ADALAT CRONO 'nun malign hipertansiyondaki güvenliliği henüz belirlenmemiştir.

4.4 - Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- ADALAT CRONO tablet bütün olarak yutulmalı, hiçbir şekilde ısırılmamalı, çiğnenmemeli ve kırılmamalıdır.
- Kan basıncında daha da azalma olmasına ilişkin risk olduğundan, hipotansiyonlu hastalarda dikkatli olunmalı, ayrıca kan basıncı çok düşük (sistolik kan basıncının 90 mmHg'dan az olduğu şiddetli hipotansiyon) olan hastalarda da dikkatli olunmalıdır.
- ADALAT CRONO, kadının klinik durumu nifedipin kullanımı gerektirmediği sürece gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Gebelikte ADALAT CRONO kullanımı, standart tedaviye yanıt vermeyen şiddetli hipertansiyon bulunan hastalarla sınırlanmalıdır (bkz. bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).

- Nifedipin, i.v. magnezyum sülfatla birlikte uygulandığında kan basıncının aşırı düşmesine neden olabilir ve bu durum gerek anne gerekse fetus açısından zararlı olabilir, dolayısıyla bu şekilde uygulama yapıldığında kan basıncı dikkatle izlenmelidir. Gebelikte kullanımla ilgili ayrıntılı bilgi için, bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon.
- Nifedipinin insanlarda anne sütüne geçtiği bildirildiği için ve nifedipin maruziyetinin bebek üzerindeki etkileri bilinmediğinden, ADALAT CRONO'nun emzirme döneminde kullanılması önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.6 Gebelik ve laktasyon).
- Karaciğer fonksiyonu bozukluğu olan hastalar dikkatle izlenmelidir ve şiddetli olgularda dozun azaltılması gerekebilir (bkz. 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli / Karaciğer yetmezliği).
- ADALAT CRONO, beta blokörlerle ve diğer antihipertansif ilaçlarla kombinasyon halinde kullanılabilir ancak postural hipotansiyona yol açan aditif etki göz önünde bulundurulmalıdır. ADALAT CRONO diğer antihipertansif tedavinin kesilmesi sonrasında olası rebound etkilerini önlemeyecektir.
- ADALAT CRONO kardiyak rezervi yetersiz olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Zaman zaman nifedipinle kalp yetmezliğinin kötüleştiği gözlenmiştir.
- ADALAT CRONO kullanan diyabetik hastalarda kontrol bakımından ayarlama yapılması gerekebilir.
- Malign hipertansiyon ve hipovolemi bulunan diyaliz hastalarında kan basıncı belirgin derecede düşebilir.
- Nifedipin, sitokrom P450 3A4 sistemi yoluyla metabolize olur. Bu nedenle bu enzim sistemini inhibe ettiği veya indüklediği bilinen ilaçlar nifedipinin ilk geçiş veya klirens düzeyini değiştirebilir (bkz. "4.5 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.

- ADALAT CRONO tabletin dış membranı sindirilmediği için, tuvalette ve hastanın dışkıсында tabletin tamamı gibi bir görünüm olabilir. Ayrıca, bu nedenle ADALAT CRONO hastalara uygulanırken obstrüktif semptomlar ortaya çıkabileceğinden,

dikkatli olunmalıdır. Çok nadir olgularda bezoar ortaya çıkabilir ve cerrahi girişim gerektirebilir.

- Münferit olgularda bilinen gastrointestinal bozukluk öyküsü olmaksızın obstrüktif semptomlar tarif edilmiştir.
- Baryumlu röntgen çekilirken yalancı pozitif etki oluşabilmektedir.

Özel popülasyonlarda kullanımı için bkz. bölüm “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli”.

Bu tıbbi ürün her dozunda 47.8 mg sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 - Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Nifedipini etkileyen ilaçlar:

Nifedipin intestinal mukoza ve karaciğerde bulunan sitokrom P450 3A4 sistemi üzerinden metabolize edilmektedir. Bu nedenle, söz konusu enzim sistemini inhibe ettiği ya da indüklediği bilinen ilaçlar nifedipinin ilk geçiş ya da klirensini (oral yoldan uygulandıktan sonra) değiştirebilir (bkz. Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Nifedipin aşağıdaki ilaçlarla birlikte uygulandığında etkileşimlerin boyutu ve süresi dikkate alınmalıdır:

Rifampisin: Rifampisin sitokrom P450 3A4 sistemini güçlü şekilde indüklemektedir. Rifampisinle birlikte uygulama yapıldığında, nifedipinin biyoyararlanımı belirgin derecede azalmakta ve bu nedenle etkililiği zayıflamaktadır. Dolayısıyla nifedipin ile rifampisin kombinasyonu kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3 Kontrendikasyonlar).

Sitokrom P450 3A4 sisteminin bilinen inhibitörleriyle birlikte uygulama yapılması halinde, kan basıncı izlenmeli ve gerektiğinde nifedipin dozunun azaltılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli ve 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Şimdiye kadar bu olguların büyük bölümü için nifedipin ile listede yer alan ilaç(lar) arasındaki ilaç etkileşimi potansiyelinin değerlendirilmesine yönelik formal çalışmalar yapılmamıştır.

Nifedipin maruziyetini artıran ilaçlar:

- makrolid antibiyotikler (örn. eritromisin)
- anti-HIV proteaz inhibitörleri (örn. ritonavir)
- azol antimikotikler (örn. ketokonazol)
- fluoksetin
- nefazodon
- kuinupristin/dalfopristin
- sisaprid
- valproik asit
- simetidin
- diltiazem

Sitokrom P450 3A4 sisteminin indükleyicileriyle birlikte uygulama yapılması halinde, nifedipine verilen klinik yanıt izlenmeli ve gerektiğinde nifedipin dozunun artırılması düşünülmelidir. İki ilaç birlikte uygulanırken nifedipin dozunun artırılması halinde, tedavi kesildiğinde nifedipin dozunun azaltılması düşünülmelidir.

Nifedipin maruziyetini azaltan ilaçlar:

- rifampisin (yukarıdaki bölümü inceleyiniz)
- fenitoin
- karbamazepin
- fenobarbital

Nifedipinin diğer ilaçlar üzerindeki etkileri:

Nifedipin eşzamanlı uygulanan antihipertansiflerin kan basıncını düşürme etkilerini artırabilir.

İzole olgularda kalp yetmezliğinin kötüleştiği de bilindiği için, nifedipin β -reseptör blokörleriyle birlikte uygulandığında hasta dikkatle izlenmelidir.

Digoksin:

Nifedipin ile digoksinin birlikte uygulanması digoksin klirensinin azalmasına ve buna bağlı olarak plazma digoksin düzeyinin yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle hasta digoksinle ilgili doz aşımı semptomları bakımından önlem amaçlı kontrollerden geçmeli ve gerektiğinde glikozid dozu azaltılmalıdır.

Kinidin:

Nifedipin ile kinidinin birlikte uygulanması plazma kinidin düzeylerini azaltabilir ve bazı olgularda nifedipin kesildikten sonra plazma kinidin düzeyinde belirgin artış gözlenebilir. Sonuç olarak, nifedipin ek olarak uygulandığında veya kesildiğinde, plazma kinidin konsantrasyonunun izlenmesi ve gerektiğinde kinidin dozunun ayarlanması önerilmektedir. Kan basıncı dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde nifedipin dozu azaltılmalıdır.

Takrolimus:

Takrolimus sitokrom P450 3A4 sistemi üzerinden metabolize edilmektedir. Yayınlanan veriler nifedipin ile birlikte uygulanan takrolimus dozunun bireysel vakalarda azalabileceğini göstermektedir. Bu iki ilacın birlikte uygulanması halinde plazma takrolimus konsantrasyonları izlenmeli ve gerektiğinde takrolimus dozunun azaltılması düşünülmelidir.

İlaç-yiyecek etkileşimleri:

Greyfurt suyu sitokrom P450 3A4 sistemini inhibe etmektedir. Bu nedenle, nifedipinin greyfurt suyuyla birlikte uygulanması ilk geçiş metabolizmasının zayıflamasına ya da klirensin azalmasına bağlı olarak plazma konsantrasyonunun yükselmesine ve nifedipinin etki süresinin uzamasına yol açmaktadır. Sonuç olarak, nifedipinin kan basıncını düşürme etkisi artabilmektedir. Greyfurt suyunun düzenli olarak alınmasını takiben, bu etki greyfurt suyunun alınmasından sonra en az üç gün sürmektedir.

Dolayısıyla nifedipin kullanılırken, greyfurt/greyfurt suyu alımından kaçınılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli).

Diğer etkileşim şekilleri

Nifedipin üriner vanililmandelik asidin spektrofotometrik değerlerinde yalancı artışa neden olabilir. Bununla birlikte, HPLC ölçümleri etkilenmemektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel bir veri bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Özel bir veri bulunmamaktadır. Pediyatrik doz formu bulunmamaktadır.

4.6 - Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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

Mevcut verilere dayanarak, nifedipinin oral kontraseptifler üzerinde etkisinin olması beklenmez.

Gebelik dönemi

Nifedipin tedavisi gerektiren klinik koşul olmadıkça, ADALAT CRONO gebelikte kullanılmamalıdır. Gebelerde yeterli çalışmalar yapılmamıştır.

Hayvanlarda yapılan çalışmalarda embriyotoksik, fetotoksik ve teratojenik etkiler görülmüştür (bkz. 5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri).

Mevcut klinik kanıtlara göre, perinatal asfiksi ve sezaryen doğumun yanı sıra prematürite ve rahim içi gelişme geriliğinde artış bildirilmiş olsa da spesifik bir prenatal risk belirlenmemiştir. Bu raporların sebebinin altta yatan hipertansiyon mu, uygulamanın kendisinin ya da spesifik olarak ilacın kendisinden mi olduğu kesin olarak bilinmemektedir.

Mevcut bilgiler, doğmamış ve yeni doğan çocuk üzerindeki advers ilaç etkilerini dışlamak için yeterli değildir. Bu nedenle, çok dikkatli bir bireysel risk-fayda değerlendirmesi gerektiren gebelikte kullanım yalnızca başka hiçbir tedavi seçeneği endike olmadığında veya etki göstermediğinde düşünülmelidir.

Laktasyon dönemi

Nifedipin anne sütüne geçmektedir. Anne sütündeki nifedipin konsantrasyonu, annenin serum konsantrasyonu ile hemen hemen karşılaştırılabilir seviyededir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Nadir *in vitro* fertilizasyon vakalarında, nifedipin benzeri kalsiyum antagonistleri ile spermatozoaların kafa kısımlarındaki 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.

4.7 - Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Bireyden bireye değişiklik gösteren ilacın etkileri araç ve makine kullanma kabiliyetini etkileyebilir (bkz. 4.8 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:

"Yaygın" 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 lenf sistemi hastalıkları

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 hastalıkları

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 pectoris)

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

Hepato-bilier 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

Böbrek ve idrar hastalıkları

Yaygın olmayan: Poliüri, dizüri

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Yaygın olmayan: Eretil 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.

Süpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak

izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 - Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar

Aşağıda belirtilen semptomlar şiddetli nifedipin intoksikasyonu vakalarında gözlenir: Koma noktasına kadar bilinç bozuklukları, kan basıncında düşme, taşikardi, bradikardi, hiperglisemi, metabolik asidoz, hipoksi, pulmoner ödemli kardiyojenik şok.

Tedavi

Tedavi düşünüldüğünde nifedipinin eliminasyonu ve stabil kardiyovasküler koşulların restorasyonu önceliklidir. Aktif maddenin yeniden absorpsiyonunu önlemek için, ince bağırsak da dahil olmak üzere, eliminasyon mümkün olduğunca tamamlanmış olmalıdır.

Gastrik dekontaminasyonun faydaları belirsizdir.

1. Hasta, potansiyel olarak toksik miktarda yuttuktan sonra 1 saat içinde gelirse aktif kömür (yetişkinler için 50 g, çocuklar için 1 g/kg) düşünülmelidir.

Geç aktif kömür uygulamasının yavaş salımlı (SR, MR) preparatlar açısından faydalı olabileceği makul görülse de bunu destekleyecek hiçbir kanıt yoktur.

2. Alternatif olarak, yetişkinlerde potansiyel olarak yaşamı tehdit eden aşırı dozdan sonra 1 saat içinde gastrik lavaj düşünülebilir.

3. Klinik açıdan önemli miktarda yavaş salımlı bir preparat yutulmuş ise osmotik bir laksatifin (sorbitol, laktoz veya magnezyum sülfat gibi) tek dozu ile birlikte her 4 saatte bir alınan aktif kömüre devam edilmesi düşünülmelidir.

4. Asemptomatik hastalar ilacı aldıktan sonra en az 4 saat, yavaş salımlı preparat alınmış ise 12 saat gözlenmelidir.

Nifedipin diyalize uygun olmadığından hemodiyaliz hiçbir amaca hizmet etmez ancak plazmaferez önerilebilir (yüksek plazma protein bağlama, görece düşük hacimli dağılım).

Kardiyojenik şok ve arteryel vazodilatasyonun sonucu olarak hipotansiyon kalsiyumla tedavi edilebilir (5-10 dakika intravenöz olarak uygulanan 10-20 ml %10 kalsiyum glukonat çözeltisi). Etkiler yetersizse, ECG izlemeyle tedaviye devam edilebilir. Kalsiyum ile kan basıncında yetersiz bir artış sağlanırsa dopamin veya noradrenalin gibi vazokonstriktif semptomimetikler uygulanmalıdır. Bu ilaçların dozajları hastanın verdiği cevaba göre belirlenmelidir.

Semptomatik bradikardi gerektiği gibi, atropin, beta-sempatomimetikler veya geçici bir kardiyak pille tedavi edilebilir.

Kardiyak aşırı yükten kaçınılması için ek sıvılar dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 - Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum kanal blokörleri
ATC-Kodu: C08 CA05

Nifedipin, 1,4-dihidropiridin tipi bir kalsiyum antagonistidir. Kalsiyum antagonistleri, kalsiyum iyonlarının yavaş kalsiyum kanalından hücreye transmembranal akışını azaltır.

Spesifik ve potent bir kalsiyum antagonisti olarak, nifedipin özellikle miyokard hücreleri ile koroner arterler ve periferik rezistans damarlarının düz kas hücreleri üzerinde etkilidir. Nifedipinin başlıca etkisi, koroner ve periferik dolaşımda arteriyel düz kasları gevşetmektedir. ADALAT CRONO, klinik kullanımda günde bir defa uygulamanın etkili olmasını sağlamak için yeterli bir salım profiliyle kontrollü nifedipin iletimini sağlayacak şekilde formüle edilmiştir.

Hipertansiyonda nifedipinin başlıca etkisi periferik vazodilatasyon sağlayarak periferik rezistansı azaltmaktır. Günde bir defa uygulanan nifedipin, yüksek kan basıncı için 24 saat süren kontrol sağlar. Nifedipin kan basıncında azalma sağlar ve azaltma yüzdesi başlangıç seviyesi ile orantılıdır. Normotansif bireylerde nifedipinin kan basıncı üzerindeki etkisi düşüktür veya yoktur.

Anjinada, ADALAT CRONO periferik ve koroner vasküler rezistansı azaltarak koroner kan akışı, kardiyak çıktı ve atım hacminde artış sağlarken, art yükü azaltır. Ayrıca nifedipin, açık ve aterosklerotik koroner arterleri submaksimal olarak dilate ederek, kalbi koroner arter spazmına karşı korur ve iskemik miyokard perfüzyonunu iyileştirir. Nifedipin, koroner arter spazmı veya aterosklerozun relatif katkısından bağımsız olarak ağrılı atakların sıklığını ve iskemik EKG değişikliklerini azaltır.

En az bir ek risk faktörü 3 - 4,8 yıldan uzun süre takip edilen 6321 hipertansif hastayı içeren çok uluslu, randomize, çift kör, prospektif bir çalışmada, ADALAT CRONO'nun kan basıncını standart bir diüretik kombinasyonu ile elde edilene benzer derecede düşürdüğü gösterilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Akut hipertansiyon ve uzun süreli hipertansiyonda, nifedipinin diğer antihipertansiflerle farklı dozlarda farklı formülasyonlarla karşılaştırmasına ilişkin bilgiler sınırlıdır. Nifedipinin antihipertansif etkileri gösterilmekle birlikte, doz önerileri, uzun süreli güvenliliği ve kardiyovasküler sonuç üzerindeki etkisi hâlâ belirlenmemiştir. Pediyatrik doz formu yoktur.

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, tabletten, membran kontrollü ozmotik itici-çekici (push-pull) proses ile salınmaktadır. Bu formülasyonun farmakokinetik profili düşük pik dip noktası dalgalanmasıyla karakterizedir. 0-24 saat plazma konsantrasyonuna karşı sabit durumda zaman profili platoya benzerdir ve

günde bir kere uygulaması için ADALAT CRONO tabletinin uygunluğunu ortaya koyar. Salım, gastrointestinal pH veya motiliteden bağımsızdır. Yutulduktan sonra, tabletteki biyolojik olarak inert komponentler, gastrointestinal kanaldan geçişte sağlam 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. 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.

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. Tabletten 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 salınımından ve absorpsiyonundan sonra, plazma konsantrasyonu klasik formülasyonlarda görülen yarılanma-ömrü ile azalır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda eliminasyon yarı ömrü belirgin bir şekilde uzar ve total vücuttan uzaklaştırma azalır. Formülasyonun etki süresinden ötürü, karaciğer yetmezliği olan hastalarda uygulanmamalıdır.

Böbrek yetmezliği:

Böbrek fonksiyon bozukluğu olan kişilerde, sağlıklı gönüllülere kıyasla önemli bir değişme ortaya çıkmamaktadır. Bu yüzden bu hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

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.

Hayvanlar ile gerçekleştirilen çalışmalar, ilacın organogenez sırasında veya sonrasında uygulanması durumunda çeşitli embriyotoksik, plasentatoksik ve fetotoksik etkileri olduğunu göstermektedir.

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

6.5 - Saklamaya yönelik özel tedbirler

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

6.6 - Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister: PVC – PVDC / Aluminyum folyo
20 veya 30 tablet

6.7 - 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 Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad. No: 53
34770 Ümraniye, İstanbul
Tel: (0216) 528 36 00 Fax: (0216) 645 39 50

8. RUHSAT NUMARASI

99/70

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.07.1996

Son yenileme tarihi: 15.07.2006

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ