

ПРЕДЛОГ ТЕКСТ
НА
ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ
НА ЛЕКОТ

NIFELAT® Retard

Nifedipine

Таблети со продолжено ослободување 20 mg

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

- NIFELAT® Retard таблети со продолжено ослободување

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Една таблета со продолжено ослободување содржи 20 mg нифедипин.

За комплетната листа на ексципиенси види во делот 6.1

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Таблета со продолжено ослободување

Округла, биконвексна филм-обложена таблета, со црвеникава боја со разделна линија од едната страна.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

Профилактика на хронична стабилна ангина пекторис
Блага до умерена хипертензија.

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

По правило таблетите се голтаат цели со малку течност, независно од оброкот.

Почетната доза на нифедипин е 20 mg, на секои 12 часа, со понатамошно титрирање на дозата во зависност од терапискиот одговор. Дозата може да се прилагодува до доза од 40 mg на секои 12 часа.

Потребна е посебна претпазливост при започнувањето на терапијата, посебно кај постарите пациенти со хепатална дисфункција.

Во случај на истовремена администрација на нифедипин со CYP3A4 инхибитори или CYP3A4 индуктори, може да биде потребно прилагодување



на дозата на нифедипин или потполно прекинување на терапијата со нифедипин (видете дел 4.5).

Фармакокинетиката на нифедипин е променета кај постарите лица, така да кај нив може да бидат потребни пониски дози на нифедипин за терапија на одржување отколку кај помладите пациенти.

Нифедипин примарно се метаболизира во црниот дроб, поради тоа потребно е пациентите со хепатална дисфункција внимателно да се следат, а во тешки случаи може да биде потребно и намалување на дозата.

Кај пациенти со ризик фактори за инфаркт на миокардот може да биде потребно прилагодување на дозата.

Кај пациенти со оштетена бубрежна функција не е потребно прилагодување на дозата.

Лекувањето може да трае неограничено.

Нифедипин не се препорачува за употреба кај деца.

Нифелат не смее да се зема со сок од грејпфрут.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Нифелат не смее да се дава кај пациенти со позната хиперсензитивност на нифедипин или на други дихидропиридины, поради теоретски ризик од вкрстена реакција.
- Нифелат не смее да се дава кај трудници и кај доилки.
- Нифелат не треба да се употребува при кардиоген шок, клинички значајна аортна стеноза, нестабилна ангина пекторис или во тек на првиот месец по прележување миокарден инфаркт.
- Нифелат не треба да се употребува за терапија на акутен напад на ангина пекторис.
- Безбедноста на нифедипин кај малигна хипертензија не е утврдена.
- Нифадил не треба да се употребува за секундарна превенција на миокарден инфаркт.
- Нифедипин не треба да се применува заедно со рифампицин поради тоа што не можат да се постигнат ефективни плазматски нивоа на нифедипин, поради ензимската индукција (видете дел 4.5).

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПОСЕБНИ ПРЕДУПРЕДУВАЊА ЗА УПОТРЕБА НА ЛЕКОТ

Нифелат не е бета блокатор така да не пружа заштита од опасности при нагло прекинување на терапијата со бета блокатори. Поради тоа е потребно постепено намалување на дозата на бета-блокаторите, најдобро во тек на 8-10 дена.



Нифелат може да се користи со бета-блокатори и со други антихипертензиви, но секогаш треба да се земе предвид можноста од адитивно дејство кое доведува до постурална хипотензија. Нифелат нема да го спречи можниот rebound-ефект по престанок на терапијата со други антихипертензиви.

Зголемена претпазливост е потребна кај пациенти со тешка хипотензија.

Нифелат треба внимателно да се препишува кај пациенти со мала срцева резерва.

Повремено се регистрирани случаи на влошување на срцевата инсуфициенција при употреба на нифедипин кај некои пациенти.

Кај мал број на пациенти забележана е исхемична болка на почетокот на лекувањето со нифедипин, помеѓу првиот и четвртиот час. Иако ефектот на "крадење на крв" не е докажан, пациентите кај кои ќе се јави ова треба да ја прекинат терапијата со Нифелат.

Кај пациентите со дијабетес кои земаат Нифелат може да биде потребно прилагодување на нивната терапија.

Кај пациентите на дијализа со малигна хипертензија и хиповолемија може да дојде до изразито намалување на крвниот притисок.

Не постојат податоци за безбедноста и ефикасноста на лекот од добро контролирани студии кај трудници (видете дел 4.6).

Студиите кај животни покажале разни ембриотоксични, плацентотоксични и фетотоксични ефекти (видете дел 5.3) кога нифедипин се користел во текот и после периодот на органогенеза.

Иако е нифедипин контраиндициран во текот на бременоста, потребна е посебна претпазливост во колку кај трудниците се дава нифедипин во комбинација со интравенски магнезиум сулфат.

Истовремената администрација на нифедипин со еритромицин, кетоназол, итраконазол, флуконазол, флуоксетин, индинавир, нелфинавир, ритонавир, ампренавир и сангвинавир може, теоретски, да доведе до зголемување на концентрациите на нифедипин во серумот. Во текот на употребата на било кој од овие цитохром P4503A4 инхибитори потребно е следење на крвниот притисок и во колку е потребно, намалување на дозата на нифедипин (видете дел 4.5).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Лекови кои влијаат на дејството на нифедипин

Нифедипин се метаболизира преку цитохром P450 3A4 ензимскиот систем, лоциран во интестиналната мукоза во хепарот. Поради тоа, лековите кои го инхибираат или го стимулираат овој ензимски систем може да имаат влијание на првото проаѓање (после перорална употреба) или на клиренсот на нифедипинот (видете дел 4.4).



Треба да се има во предвид јачината и траењето на интеракциите кога нифедипин истовремено се користи со следните лекови:

Рифампицин: рифампицин е јак индуктор на P450 3A4 ензимскиот систем. При истовремена употреба на рифампицин, биорасположивоста на нифедипин е значајно намалена, а со тоа неговата ефикасност е намалена. Поради тоа, истовремената употреба на нифедипин и рифампицин е контраиндицирана (видете дел 4.3).

При истовремена употреба на слаби или умерени инхибитори на цитохром P450 3A4 ензимскиот систем потребно е следење на крвниот притисок и во колку е потребно, намалување на дозата на нифедипин (видете дел 4.2 и 4.4). Во повеќето од овие случаи, до сега не се спроведени званични клинички студии кои би ги процениле потенцијалните интеракции и наброените лекови.

Макролидни антибиотици (пр. еритромицин): познато е дека одредени макролидни антибиотици го инхибираат P450 3A4 посредуваниот метаболизам на другите лекови. Поради тоа, потенцијалот за зголемување на концентрациите на нифедипин во плазмата при истовремена примена не може да се исклучи (видете дел 4.4).

Азитромицин, иако е структурно поврзан со класата на макролидни антибиотици, не доведува до инхибиција на CYP 3A4.

Анти-HIV протеаза инхибитори (пр. ритонавир): *In vitro* е покажано дека лековите од оваа група доведуваат до инхибиција на цитохром P450 3A4 посредуваниот метаболизам на нифедипин. Кога се применува истовремено со нифедипин, не може да се исклучи значајно зголемување на плазматските концентрации на нифедипин поради намалувањето на метаболизмот при првото преминување низ црниот дроб (видете дел 4.4).

Азолни антимицотици (пр. кетоконазол): лековите од оваа група се познати инхибитори на цитохром P450 3A4 системот. При истовремена перорална употреба не може да се исклучи зголемување на системската биорасположивост на нифедипин поради намалениот метаболизам при првиот премин (видете дел 4.4).

Флуоксетин: *In vitro* анализите покажале дека флуоксетин го инхибира цитохром P450 3A4 посредуваниот метаболизам на нифедипин. Поради тоа, кога се применува истовремено со нифедипин, не може да се исклучи значајно зголемување на плазматските концентрации на нифедипин (видете дел 4.4).

Нефазодон: нефазодон е познат инхибитор на цитохром P450 3A4 посредуваниот метаболизам на другите лекови. Поради тоа, не може да се исклучи зголемување на плазматските концентрации на нифедипин при истовремена употреба на двата лека (видете дел 4.4).

Квинурпристин/далфопристин и цисаприд: истовремената употреба на квинурпристин/далфопристин и нифедипин или цисаприд и нифедипин може да доведе до зголемување на концентрациите на нифедипин во плазмата



(видете дел 4.4).

Циметидин: циметидин е инхибитор на P450 3A4 цитохром, поради што при истовремена употреба доведува до зголемување на плазматските концентрации на нифедипин што може да ги потенцира неговите антихипертензивни ефекти (видете дел 4.4).

Други студии

Индуктори на цитохром P450 3A4 системот, антиепилептични лекови како што се фенитоин, карбамазепин и фенobarбитал: фенитоин е индуктор на на цитохром P450 3A4 системот. При истовремена употреба со фенитоин, биорасположивоста на нифедипин е намалена, а со тоа и неговата ефикасност. Кога двата лека се даваат истовремено, треба да се следи клиничкиот одговор на нифедипин, и во колку е потребно дозата на нифедипин да се зголеми. Вокругу дозата на нифедипин е зголемена при истовремена употреба на двата лека, потребно е после прекинувањето на терапијата со фенитоин, дозата на нифедипин да се намали.

Не се спроведени званични студии за интеракциите помеѓу нифедипин и карбамазепин или фенobarбитал. Со оглед на тоа дека двата лека ги намалуваат плазматските концентрации на нимодипин, структурно сличен блокатор на калциумовите канали, поради ензимската индукција, не може да се исклучи намалување на плазматските концентрации на нифедипин, а последователно на тоа и на неговата ефикасност.

Ефекти на нифедипин на другите лекови

Нифедипин може да ги појача антихипертензивните ефекти на следните антихипертензивни лекови кога се применуваат истовремено:

- Диуретици
- Бета блокатори
- АKE инхибитори
- AT-1 антагонисти
- Други калциумови антагонисти
- Алфа адренергични блокатори
- PDE5 инхибитори
- Алфа метилдопа

Кога нифедипин се дава истовремено со бета блокатори, потребно е внимателно следење на пациентите бидејќи е познато дека во изолирани случаи може да дојде до влошување на срцевата инсуфициенција.

Кај пациенти со ризик фактори, истовремената употреба на блокатори на калциумовите канали со бета блокатори може да доведе до срцева инсуфициенција, хипотензија и (нов) инфаркт на миокардот.

Дигоксин: при истовремена употреба на нифедипин и дигоксин може да дојде до намалување на клиренсот на дигоксин, со последователно зголемување на нивото на дигоксин во плазмата. Поради тоа, заради претпазливост, потребно е да се следат симптомите за предозирање со дигоксин и во колку е потребно,



да се намали дозата на гликозиди во зависност од концентрацијата на дигоксин во крвта.

Хинидин: во поединечни случаи, при истовремена употреба на нифедипин и хинидин, регистрирано е намалување нивото на хинидин или пак манифестно зголемување на неговите концентрации по прекинување на терапијата со нифедипин. Поради тоа, потребно е при воведување или прекинување на терапијата со нифедипин да се следи концентрацијата на хинидин во плазма и во колку е потребно се препорачува прилагодување на дозата на хинидин. Некои автори регистрирале зголемување на концентрацијата на нифедипин при истовремена употреба на двата лека, додека други не забележале промени во фармакокинетиката на нифедипин.

Поради тоа, потребно е внимателно следење на крвниот притисок во колку се воведува хинидин во терапијата кај пациенти кои примаат нифедипин. Во колку е потребно, дозата на нифедипин треба да се намали.

Такролимус: покажано е дека такролимус се метаболизира преку системот цитохром P450 3A4. Публицираните податоци укажуваат дека дозата на такролимус администрирана истовремено со нифедипин може да се намали во поединечни случаи. При истовремена употреба на такролимус и нифедипин треба да се мониторираат плазматските концентрации на такролимус и во колку е потребно да се намали дозата на такролимус.

Интеракции со хрна

Сокот од грејпфрут е инхибитор на цитохром P450 3A4 системот. При истовремена употреба на сок од грејпфрут и нифедипин доаѓа до зголемување на плазматските концентрации на нифедипин и продолжување на неговото дејство, поради намалување на метаболизмот при првото преминување или намалување на клиренсот. Како последица на тоа може да дојде до зголемување на дејството а нифедипин на намалувањето на крвниот притисок. Ако сокот од грејпфрут се зема редовно, овој ефект може да трае уште три дена по последното внесување на тој сок.

Поради тоа е потребно да се избегнува употребата на грејпфрут/сок од грејпфрут во текот на терапијата со нифедипин (видете дел 4.2).

Лекови за кои е докажано дека немаат интеракции со нифедипин

За следните лекови е докажано дека немаат никаков ефект на фармакокинетиката на нифедипин кога се применуваат истовремено: ајмалин, аспирин, бензеперил, кандесартан целексетил, дебрисоквин, доксazosин, ирбесартан, омепразол, орлистат, пантопразол, ранитидин, розиглитазон, талинолол и триамтерен хидрохлоротиазид.

Други форми на интеракции

Нифедипин може лажно позитивно да ги зголеми спектрофотометриските вредности на ванилманделична киселина. Меѓутоа, нифедипин нема влијание



на HPLC методата.

4.6 УПОТРЕБА ЗА ВРЕМЕ НА БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Нифелат е контраиндициран во текот на бременоста.

Нифелат не треба да се користи кај жени кои планираат да забременат во блиска иднина.

Безбедната употреба на нифедипин во текот на хуманата бременост не е утврдена. Процената на експерименталните студии на животни покажала репродуктивна токсичност која се состоела од ембриотоксични и тератогени ефекти при употреба на дози кои биле токсични за мајката.

Нифелат е контраиндициран кај мајки кои дојат, бидејќи нифедипин може да се излучи во мајчиното млеко. Со оглед на тоа дека не постојат искуства за можени несакани ефекти кај новороденчиња, во колку терапијата со нифедипин постане неопходна, доењето треба да се прекине.

Во поедини случаи на *In vitro* фертилизација, антагонистите на калциум како што се нифедипин биле пропратени со реверзибилни биохемиски промени на главата на сперматозоидите кои можеле да доведат до ослабување на функцијата на спермата. Кај мажи кои повеќе пати безуспешно пробувале да имаат деца со помош на *In vitro* фертилизација, а кај кои не можело да се најде друго објаснување, како можна причина треба да се разгледаат антагонистите на калциум каков што е нифедипин.

4.7 ЕФЕКТИ ВРЗ СПОСОБНОСТА ЗА ВОЗЕЊЕ И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Реакциите на овој лек, чиј што интензитет може да се разликува од едно до друго лице, може да ја намалат способноста за управување моторно возило или ракување со машини. Ова посебно се однесува на почетокот на лекувањето и употребата на лекот во комбинација со алкохол.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Несаканите дејства базирани на плацебо контролирани студии со нифедипин, класифицирани према CIOMS III категории на зачестеност (база на податоци на клинички испитувања: нифедипин $n=2661$; плацебо $n=1486$; статус: 22 февруари 2006 и ACTION студија: нифедипин $n=3825$; плацебо $n=3840$) се опишани подолу: несаканите дејства опишани "често" се регистрирани со фреквенција под 3% со исклучок на едем (9.9%) и главоболка (3.9%).

Фреквенциите на јавување на несаканите дејства при употреба на нифедипин се претставени во табелата подолу и се дефинира како: чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); помалку чести ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$); ретки ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$); изолирани постмаркетиншки случаи под поимот „непознато“.



Класификација по органски системи (MedDRA)	Чести	Помалку чести	Ретки	Непознато
Нарушувања на крвниот и на лимфниот систем				агранулоцитоза леукопенија
Нарушувања на имунолошкиот систем		алергиски реакции алергичен едем/ангиоедем (вклучувајќи едем на ларинксот)	пруритус уртикарија исип	анафилактична/ анафилactoидна реакција
Психијатриски нарушувања		анксиозни реакции нарушување на спиењето		
Нарушувања на метаболизмот и на исхраната				хипергликемија
Нарушувања на нервниот систем	главоболка	ввертиго мигрена вртоглавица тремор	пар- /дисестеџија	хипоестеџија сомноленџија
Нарушувања на окото		нарушување на видот		болка во окото
Нарушувања на срцето		тахикардија палпитации		болка во градите (ангина пекторис)
Васкуларни нарушувања	едем вазодилатација	хипотензија синкопа		
Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања		крвавење од носот назална конгестија		диспнеја



Гастроинтестинални и нарушувања	констипација	гастроинтестинална и абдоминална болка наузеја диспепсија флатуленција сува уста	гингивална хиперплазија	безоар дисфагија интестинална опструкција интестинален улцер вомитус инсуфициенција на гастроезофагеалниот сфинктер
Нарушување на хепатобилијарниот систем		привремено покачување на хепаталните ензими		жолтица
Нарушувања на кожата и на поткожното ткиво		еритем		токсична епидермална некролиза фотосензитивна алергична реакција палпабилна пурпура
Нарушувања на мускулноскелетниот систем и сврзното ткиво		грчеви во мускулите оток на зглобовите		артралгија миалгија
Нарушувања на уринарниот систем		полиурија дисурија		
Нарушувања на репродуктивниот систем и дојката		еректилна дисфункција		
Општи нарушувања и нарушувања на местото на апликација	непријатно чувство	неспецифична болка морници		

* = може да има витално-загрозувачки исход

Кај пациенти на дијализа со малигна хипертензија и со хиповолемија може да се појави пад на крвниот притисок како резултат на вазодилатацијата.



4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Симптоми

Во случај на тешка интоксикација со нифедипин забележани се следните симптоми: нарушување на свеста до степен на кома, пад на крвниот притисок, тахикардија, брадикардија, хипергликемија, метаболична ацидоза, хипоксија, кардиоген шок со пулмонален едем.

Терапија

Што се однесува до терапијата, елиминацијата на нифедипин и воспоставувањето стабилна кардиоваскуларна состојба имаат предност.

Елиминацијата мора да биде што е можно поцелосна, вклучувајќи го и дванаесетпалечното црево, за да се превенира понатамошната апсорпција на активната супстанција.

Користа од гастрична лаважа не е докажана.

1. Давање активен јаглен (50 g за возрасни, 1 g/kg за деца) ако е поминат повеќе од еден час од ингестијата на потенцијално токсичното количество. Иако е логично толку касна примена на активен јаглен да биде корисна кај формите со продолжено ослободување, сè уште нема докази кои го поддржуваат ова тврдење.
2. Алтернатива би била гастрична лаважа, кај возрасни, по поминат повеќе од еден час од земањето на потенцијално животозагрозувачката доза.
3. Активен јаглен на секои 4 часа, ако е земено поголемо количество таблети со продолжено ослободување, заедно со единечна доза осмотски лаксатив (на пр. сорбитол, лактулоза или магнезиум сулфат).
4. Асимптоматските пациенти треба да бидат следени најмалку 4 часа по примената на лекот и 12 часа ако била земена доза со продолжено ослободување.

Хемодијализата не помага поради тоа што нифедипинот не се дијализира.

Хипотензија, како резултат на кардиоген шок или на артериска вазодилатација, може да биде третирана со калциум (10–20 ml 10 % раствор на калциум глюконат применет интравенски во тек на 5–10 мин). Ако ефектот не е соодветен, терапијата треба да се продолжи со ЕКГ-мониторинг. Ако со калциумот е постигнато недоволно зголемување на крвниот притисок, треба да се применат вазоконстрикторни симпатомиметици, како што се допамин или норадреналин. Дозата на овие лекови треба да биде одредена според одговорот на пациентот.

Симптоматска брадикардија може да биде третирана со атропин, бета-симпатомиметици или со привремен пејсмејкер ако е потребно.

Дополнителни течности треба да се применуваат со претпазливост за да се избегне појава на срцево преоптоварување.



5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група: блокатор на калциумовите канали.

АТС код: C08CA05

Нифедипинот е специфичен и потентен антагонист на калциумот, 1,4 дихидропиридински тип. Антагонистите на калциумот го намалуваат трансмембранскиот инфлукс на јоните на калциум преку спорите калциумови канали во клетката. Нифедипин пред се делува на клетките од миокардот и мазните мускулни клетки на коронарните артерии и на отпорот на периферните крвни садови.

При хипертензија, основното дејство на лекот Нифелат е периферна вазодилатација, а со тоа и намалување на периферниот отпор.

Кај ангина, Нифелат го намалува периферниот и коронарниот васкуларен отпор што доведува до зголемување на коронарниот проток на крвта, минутниот волумен и ударниот волумен со истовремено намалување на нападното оптеретување на срцето (after load).

Додатно, нифедипин субмаксиларно ги дилатира како чистите така и атеросклеротичните коронарни артерии и на тој начин го штити срцето од спазам на коронарните артерии и ја подобрува перфузијата на исхемичниот миокард.

Нифедипин ја намалува зачестеноста на болните напади и исхемичните промени на ЕКГ-от кои не зависат од реалтивниот допринос на спазамот на коронарните артерии или атеросклерозата.

Нифелат во колку се дава два пати на ден обезбедува 24-часовна контрола на зголемениот крвен притисок. Нифелат доведува до намалување на крвниот притисок така што процентот на намалувањето директно е поврзан со неговото почетно ниво. Кај нормотензивни лица, Нифелат има мало или никакво влијание на крвниот притисок.

Педијатриска популација

Има ограничени податоци за дејството на нифедипин споредено со други антихипертензивни при терапија на акутна и на хронична хипертензија. Антихипертензивните ефекти на нифедипинот се докажани, но препораки за дозирање, за долготрајна безбедност и за ефикасност за примена на лекот кај оваа група пациенти сè уште нема.

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Апсорбција

По орална примена нифедипинот брзо и речиси комплетно се ресорбира. Системската биорасположивост на перорално применетиот нифедипин изнесува 45-56% и зависи од ефектот на првиот премин. Максималните



концентрации во плазмата се постигнуваат за 1.5 до 4.2 часа. Истовремената употреба на храна ја одлага но не ја намалува ресорбцијата.

Дистрибуција

Врзувањето на нифедипинот за плазматските протеини (албумини) е околу 95%.

Полуживотот на дистрибуција по интравенозна апликација изнесува 5 до 6 минути.

Биотрансформација

По оралната примена, нифедипинот се метаболизира во интестиналниот сид и во хепарот, преку оксидативни процеси. Метаболитите не покажуваат фармакодинамска активност. Нифедипинот се елиминира во форма на метаболити главно преку бубрезите, 5–15% преку жолчката и преку фецесот, а 0,1% се исфрла непроменет преку урината.

Елиминација

Терминалното полувреме на елиминација изнесува 6-11 часа. Поради одложената ресорбција. Не е забележана акумулација на супстанцијата по вообичаено дозирање при долготрајна употреба. При оштетена бубрежна функција не се забележани значајни разлики во однос на здравите доброволци. Кај оштетена функција на црниот дроб, полувремето на елиминација е продолжено, а вкупниот клиренс намален. Во тешки случаи потребно е намалување на дозата.

1.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Претклиничките податоци, базирани на конвенционалните студии со еднократни и повеќекратни дози не покажале специјални опасности за луѓе во однос на токсичност, генотоксичност и канцерогеност.

Репродуктивна токсикологија

Нифедипин се покажал како тератоген кај стаорци, глвци и зајаци, кое се манифестирало како дигитални аномалии, малформации на екстремитетите, расцеп на непцето, расцеп на стернумот и малформации на градното ребро. Дигиталните аномалии и малформации на екстремитетите се веројатно резултат на компромитираниот проток на крвта во утерусот, но исто така се регистрирани и кај животните кои примале нифедипин исклучиво после завршувањето на периодот на органогенеза.

Примената на нифедипин била пропратена со разни ембриотоксични, плацентотоксични и фетотоксични ефекти, како што се закржлавени фетуси (стаорци, глвци, зајаци), мала плацента и неразвиени хорионски вили (мајмуни), ембриофетална и фетална смрт (стаорци, глвци, зајаци) и пролонгирана бременост/намалување на неонаталното преживување (стаорци; не е испитувано кај другите врсти). Доказите кои биле пропратени со тератогени, ембриотоксични и фетотоксични ефекти кај животните биле токсични за мајката и биле неколку пати поголеми од препорачаните максимални хумани дози (видете дел 4.6).



6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

Јадро на таблетата

Лактоза, монохидрат
Скроб, пченкарен
Силициум-диоксид, колоиден, безводен
Повидон К-30
Микрокристална целулоза РН 101
Магнезиум-стеарат

Филм обвивка

Хипромелоза
Макрогол 6000
Титаниум диоксид С.177491 (Е171)
Железен оксид црвен Ц.177491 (Е172)

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Не е применливо.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Три (3) години од датумот на производство
Да не се употребува по изминувањето на рокот на употреба.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Лекот да се чува на температура до 25°C, во оригинално пакување заради заштита од светлина и влага.

Лекот да се чува на места достапни за деца.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Внатрешно пакување: Алу/РVС блистер со 10 таблети

Надворешно пакување: Картонската кутија со 3 x 10 таблети во блистер и упатство за употреба.

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА, РАКУВАЊЕ И ДИСПОЗИЦИЈА

Нема специфични барања. Неупотребениот лек се уништува согласно важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ

ПЛИВА ДООЕЛ СКОПЈЕ
Ул.Никола Парачунов бб 1000 Скопје
Р.Македонија



Р. Македонија

8. БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ
9. ДАТУМ НА ПРВАТА РЕГИСТРАЦИЈА/ОБНОВА НА РЕГИСТРАЦИЈА
10. ДАТУМ НА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари, 2017 година

