

**Adalat CRONO 30 mg
Kontrollü Salım Tableti**

Formülü:

Her film kaplı tablet 30 mg nifedipin içerir.

Ayrıca, boyar madde olarak, kırmızı demir oksit (E172/C.I. 77491)ve titanyum dioksit (E171 /C.I.77891)içermektedir.

Farmakolojik özellikleri:

Farmakodinamik özellikleri

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 önlenilmektedir.

En az bir ilave risk faktörü taşıyan, 6321 yüksek tansiyonlu hastanın 3-4.8 yıl boyunca takip edildiği çok uluslu, rastgele, çift kör, prospektif bir çalışmada, Adalat'ın (Nifedipin GITS'in) kardiyovasküler ve serebrovasküler olayları standard bir diüretik kombinasyonuna kıyaslanabilecek derecede azaltabileceği gösterilmiştir.

Farmakokinetik özellikleri

Adalat CRONO 30 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. Salım, gastrointestinal pH veya motiliteden bağımsızdır. Yutulduktan sonra, tabletteki biyolojik olarak inert komponentler, gastrointestinal kanaldan geçişte intakt olarak kalır ve çözünmeden feçesle atılır.

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. 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, maksimuma ulaşma zamanı ise 12-15 saattir. Nifedipinin plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık olarak

% 95'tir. Oral uygulamadan sonra nifedipin barsak duvarı ve karaciğerde metabolize olur. Metabolitleri inaktiftir.

Nifedipin, metabolitleri halinde, başlıca böbrekler ve %5-15 oranında da safra ile atılır. İdrarda bulunan değişmeden kalan madde miktarı % 0.1'in altındadır.

Endikasyonları:

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

Kontrendikasyonları:

Adalat CRONO 30, nifedipine aşırı duyarlılığı olanlarda ve kardiyovasküler şokta kullanılmamalıdır.

Enzim indüksiyonu nedeniyle, nifedipin etkin plazma konsantrasyonuna erişemediği için, nifedipin rifampisin ile birlikte kullanılmamalıdır.

Gebelik ve emzirme sırasında kullanım:

Nifedipinin gebelik kategorisi C'dir. Gebelerde yeterli çalışmalar yapılmamıştır.

Nifedipin anne sütüne geçmektedir.

Gebelerde veya emziren annelerde, ancak anneye yararı, fetus veya bebeğe potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Emzirme döneminde kullanılması elzem olduğu takdirde, öncelikle emzirmeye son verilmelidir.

Uyarılar / Önlemler:

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

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

Biyolojik olarak inert komponentler,deforme olmadan feçesle atıldığı için, gastrointestinal kanalda ciddi darlık olan hastalarda obstrüktif belirtiler ortaya çıkabilir. Bu nedenle, dikkatle uygulanmalıdır. Çok nadir olarak bezoarlar meydana gelebilir ve cerrahi müdahale gerekebilir. Bilinen gastrointestinal hastalık hikayesi olmaksızın, bazı vakalarda obstrüktif semptomlar görülmüştür.

Adalat Crono, Kock kesesi (proktokolektomiden sonra yapılan ileostomi) olan hastalarda kullanılmamalıdır.

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

Nifedipin, gebelerde, i.v. magnezyum sülfat ile birlikte kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Fertilite:

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.

Araç ve makina kullanımına etkisi:

Nifedipin, özellikle tedavinin başlangıcında ve alkolle birlikte alındığında, araç ve makine kullanma kabiliyetini etkileyebileceğinden dikkatli olunmalıdır.

Yan etkiler / Advers etkiler:

Adalat CRONO ile yapılan klinik çalışmalarda en sık görülen yan etkilerin sıklık ve vücut sistemlerinde oluşumuna göre dağılımı (hasta sayısı n = 9566 tarih : 13.10.1998).

Sıklık insidansı : \geq %1 ve $<$ %10 (Sık)

Tüm vücutta :	asteni (yorgunluk), ödem, başağrısı
Kardiyovasküler sistem :	periferik ödem, vazodilatasyon, palpasyon
Sindirim sistemi :	konstipasyon
Sinir sistemi :	baş dönmesi

Sıklık insidansı : \geq %0.1 ve $<$ %1 (Ara sıra)

Tüm vücutta :	karın ağrısı, göğüs ağrısı, bacak ağrısı, yorgunluk, ağrı
Kardiyovasküler sistem :	hipotansiyon, postural hipotansiyon, taşikardi, senkop.
Sindirim sistemi :	diyare, ağız kuruluğu, hazımsızlık, şişkinlik , bulantı
Kas - İskelet sistemi :	bacak krampları
Sinir sistemi :	uykusuzluk, sinirlilik, parestezi, uyku hali, vertigo
Solunum sistemi :	dispne
Deri ve ekleri :	kaşıntı, kızarıklık
Ürogenital sistem :	noktüri, poliüri

CCDS/ SPC 13 05.08.2004

Sıklık insidansı : \geq %0.01 ve $<$ %0.1 (Ender)

Tüm vücutta :	alerjik reaksiyon, substernal göğüs ağrısı, titreme, yüz ödemi, ateş
Kardiyovasküler sistem :	anjina pektoris(anstabil hariç), kardiyovasküler hastalık
Sindirim sistemi :	anoreksi, geğirme, gastrointestinal bozukluk, dişeti hiperplazisi, jinjivit, artmış GGT, anormal karaciğer fonksiyon testi, kusma
Kas iskelet sistemi :	artralji, kemik hastalığı, miyalji
Sinir sistemi :	hipestezi, uyku bozukluğu, tremor
Solunum sistemi:	burun kanaması
Deri ve ekleri :	anjioödem, makulopapüler kızarıklık, pustüler kızarıklık,terleme, ürtiker, vezikülobullöz kızarıklık
Özel duyular :	anormal görme, göz bozukluğu, göz ağrısı
Ürogenital sistem :	diziüri, sık idrara çıkma

Adalat CRONO ile ilgili spontan raporlarda en sık görülen yan etkilerin sıklık ve vücut sistemlerinde oluşumuna göre dağılımı (hasta sayısı n = 2886 tarih : 15.09.1998)

Sıklık insidansı : \leq %0.01 (Çok ender)

Tüm vücutta:	anafilaktik reaksiyon
Sindirim sistemi:	bezoar, disfaji, özofajit, dişeti hastalığı, intestinal tıkanıklık, barsak ülseri,sarılık, artmış SGPT
Hematolojik ve lenfatik sistem :	lökopeni, purpura
Metabolik ve beslenme bozukluğu :	hiperglisemi, kilo kaybı
Kas-iskelet sistemi:	kas krampları
Deri ve ekleri :	eksfoliyatif dermatit, jinekomasti, fotosensitif dermatit.
Özel duyular:	bulanık görme

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

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İlaç etkileşimleri:

Nifedipinin kan basıncını düşürücü etkisi diğer antihipertansiflerle artabilir.

β-blokerlerle birlikte verildiğinde, hasta şiddetli hipotansiyon açısından dikkatle izlenmelidir. İzole vakalarda kalp yetmezliği gelişebilir.

Nifedipin, hem incebarsakta, 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.

Nifedipin ve digoksinin birlikte verilmesi, digoksin klerensinde azalmaya, dolayısıyla digoksinin plazma düzeyinin yükselmesine yol açabilir.

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 artırılması değerlendirilmelidir. İki ilacın birlikte kullanımı sırasında, nifedipin dozu artırılırsa, fenitoin ile tedavi kesildiğinde, nifedipin dozunun azaltılması değerlendirilmelidir.

Kinidinle birlikte nifedipin uygulandığında, bazı vakalarda plazma kinidin düzeyinde azalma veya nifedipinin kesilmesiyle kinidin seviyesinde bir artış gözlenmiştir.

Quinupristin/Dalfopristin ile nifedipinin birlikte kullanımı, nifedipinin plazma konsantrasyonunda artışa yol açabileceğinden; bu iki ilaç birlikte kullanılacağı zaman, kan basıncı monitorize edilmeli ve gerekirse nifedipin dozunun azaltılması değerlendirilmelidir.

Simetidin plazma nifedipin düzeyini yükseltir ve antihipertansif etkiyi artırabilir.

Rifampisin enzim indüksiyonu ile nifedipinin metabolizasyonunu hızlandırarak etkinliğini ve biyoyararlanımını azaltabilir. Bu yüzden, rifampisin ve nifedipin birlikte kullanılmamalıdır.

Diltiazem, nifedipin klerensini azaltır. Bu iki ilacın kombinasyonunda dikkatli olunmalı ve gerektiğinde nifedipin dozu azaltılmalıdır.

Greyfurt suyu nifedipinin plazma konsantrasyonunu yükseltir, nifedipinin kan basıncını düşürücü etkisini artırabilir. Greyfurt suyunun düzenli olarak içilmesi durumunda, son içilen greyfurt suyundan sonraki en az 3 gün boyunca bu etki devam edebilir.

Sisaprid ile nifedipinin birlikte kullanımı nifedipinin konsantrasyonlarını artırabilir. Bu nedenle, birlikte kullanım sırasında kan basıncı monitörize edilmeli ve gerekirse, nifedipin dozunun düşürülmesi değerlendirilmelidir.

Teorik olarak etkileşime girebilecek diğer ilaçlar: Eritromisin,fluoksetin, amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, nefazodon, ketokonazol, itrakonazol, flukonazol, takrolimus, karbamazepin, fenobarbiton, valproik asit.

CCDS/ SPC 13 05.08.2004

Etkileşime girmeyen ilaçlar: Ajmalin, benazepril, debrisoquine, doksazosin, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidin, asetilsalisilik asit (aspirin) 100 mg, kandesartan sileksetil, serivastatin, ibesartan, rosiglitazon, talinolol, triamteren hidroklorotiazid

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

Kullanım şekli ve dozu:

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 (1x30 mg / gün)

2. Koroner kalp hastalığında:

Kronik stabil anjina pectoris (efor anjinası): günde 1 tablet Adalat CRONO 30 (1x30 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.

Kullanım süresine doktor karar vermelidir.

Tabletler bir miktar su ile bütün olarak yutulmalıdır. Tabletler bölünmemelidir ve çiğnenmemelidir.

Doz aşımı ve tedavisi:

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

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

Nifedipin diyalize olmadığı için hemodiyalizin bir faydası yoktur. Plazmaferezis 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. Gerekirse 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

CCDS/ SPC 13 05.08.2004

dopamin veya noradrenalin gibi vazokonstriktör sempatomimetikler uygulanır. Bu ilaçların dozu alınan cevaba göre belirlenir. Ek sıvı verilmesi, kalbin aşırı yüklenmesi tehlikesinden dolayı dikkatle uygulanmalıdır.

Saklama Koşulları :

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

Ticari takdim şekli :

20 ve 30 tabletlik blister ambalajlarda

Piyasada mevcut diğer farmasötik dozaj şekilleri :

Adalat Crono 60 mg Kontrollü Salım Tableti: 20 ve 30 tabletlik ambalajlarda

Bayer HealthCare AG, Almanya lisansı ile ithal edilmiştir.

Ruhsat sahibi ve ithal eden : Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti., İstanbul

Üretim yeri : Bayer HealthCare AG, Almanya'da
üretilmiş ve Bayer İlaç Fabrikaları A.Ş
İstanbul'da ambalajlanmıştır.

Ruhsat tarihi : 15.07.1996

Ruhsat No. : 99 / 71

Reçete ile satılır.

Çocukların ulaşamayacakları yerlerde ve ambalajında saklayınız.

Sağlık Bakanlığı onay tarihi: 06.04.2005