

Disclaimer:

Disclaimer:

The English language text below is provided by Specific Pharma a/s as guidance for healthcare personnel for a better understanding of the original foreign language product information. Specific Pharma a/s cannot be held responsible for any inaccuracies in or misuse of the translation. The translation is for healthcare personnel use only.

NOTE: The product information is only partially translated. The healthcare personnel should therefore still search for more information in the original product information.

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Cordaflex 10 mg film-coated tablets

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

10.0 mg nifedipine per film-coated tablet.

Excipient with known effect: lactose monohydrate.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Ochre yellow tablets with a mildly characteristic odour, convex on both sides, with bevelled edges and lustreless or slightly glossy film coating and with a cross-section that is lemon yellow in colour. Diameter: ab. 7.1 mm, height: ab. $3.35 \pm 6\%$.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- For the treatment of hypertensive emergency conditions.
- For the prevention of angina pectoris attacks.

In patients suffering from chronic, stable angina pectoris or essential hypertension, rapid-release nifedipine (Cordaflex 10 mg film-coated tablets, Cordaflex 5 mg/doses of spray applied through the oral mucosa) may lead to a dose-dependent increase of the risk of cardiovascular complications (e.g. myocardial infarction) and death. As a result, the Cordaflex 10 mg film-coated tablets and the Cordaflex 5 mg/doses of mouth spray can only be applied in cases where there is no other appropriate treatment.

4.2 Posology, method and duration of administration

Administration:

The maximum daily dose of nifedipine is 60 mg.

Hypertensive emergency conditions, threat of an angina pectoris attack

The initial dose is 1 tablet (10 mg); the maximum dose to be taken at one time is: 2 tablets (20 mg).

It is forbidden to take another dose within 2 hours of taking two tablets (20 mg).

When administered together with CYP3A4 enzyme inhibitors or inducers, dose modification or even discontinuation of administration or nifedipine may become necessary (see section 4.5).

The duration of treatment cannot be determined in advance.

Paediatric population

The safety and efficacy of nifedipine have not yet been established in paediatric patients (below 18 years of age). A description of the data available at the moment is found under section 5.1.

Elderly patients (>65 years of age)

The pharmacokinetics of nifedipine change in elderly people, thus lower doses may be necessary.

Hepatic insufficiency

Nifedipine is metabolised primarily in the liver, therefore careful observation is required in the case of patients with hepatic insufficiency. In serious cases, a dose reduction may be necessary.

Renal insufficiency

In the case of patients with renal insufficiency, no dose modification of nifedipine is necessary, administration can take place without restrictions (see section 5.2).

Method of administration

For oral administration. The film-coated tablet should be chewed and then kept in the mouth for a short time, then swallowed with a little liquid. Cordaflex 10 mg film-coated tablets must not be taken with grapefruit juice (see section 4.5).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.3 Shelf life

4 years

6.4. Special precautions for storage

Do not store above 30°C. Store in the original packaging in order to protect from light.

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

11 July 2016

1. A GYÓGYSZER NEVE

Cordaflex 10 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

10,0 mg nifedipin filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: laktóz-monohidrát.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Okkersárga színű, enyhén jellegzetes szagú, mindkét oldalán domború, metszett élű, fénytelen vagy enyhén fényes filmbevonatú tabletta, törési felülete citromsárga színű. Átmérő: kb. 7,1 mm, magasság: kb. $3,35 \pm 6\%$.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

- Hipertóniás sürgősségi állapotok kezelése.
- Fenyegető angina pectoris roham megelőzése.

Krónikus stabil angina pectorisban vagy esszenciális hipertóniában szenvedő betegekben a gyors kioldódású nifedipin (Cordaflex 10 mg filmtabletta, Cordaflex 5 mg/dózis szájnyálkahártyán alkalmazott spray) a cardiovascularis szövődmények (pl. myocardialis infactus) és halál kockázatának dóziszfüggő növekedését okozhatja. Ennek következtében a Cordaflex 10 mg filmtabletta és a Cordaflex 5 mg/dózis szájnyálkahártyán alkalmazott spray csak abban az esetben alkalmazható, ha nem áll rendelkezésre más megfelelő kezelés.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás:

A nifedipin napi maximális dózisa 60 mg.

Hipertóniás sürgősségi állapotok, fenyegető angina pectoris roham

Kezdeti adagja 1 tabletta (10 mg), az egyszerre bevehető maximális adag: 2 tabletta (20 mg).

Két tabletta (20 mg) bevétele után 2 órán belül újabb adagot alkalmazni nem szabad.

CYP3A4 enzim inhibitorokkal vagy indukálókkal együtt adagolva szükség lehet a nifedipin adagjának módosítására vagy akár a nifedipin adagolás felfüggesztésére (lásd 4.5 pont).

A kezelés időtartama előre nem meghatározható.

Gyermekek

A nifedipin biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírata az 5.1 pontban található.

Időskor (>65 év)

Idős korban megváltozik a nifedipin farmakokinetikája, ezért alacsonyabb adagra lehet szükség.

Májkárosodás

A nifedipin elsősorban a májban metabolizálódik, ezért májbetegség esetén gondos megfigyelés, illetve súlyos esetekben dóziscsökkentés is szükséges lehet.

Vesekárosodás

Vesebetegség esetén nem szükséges a nifedipin dózismódosítása, az alkalmazás korlátozása nélkül folytatható (lásd 5.2 pont).

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra. A filmtablettát szét kell rágni, rövid ideig a szájban tartani, majd kevés folyadékkal lenyelni. A Cordaflex 10 mg filmtablettát nem szabad grapefruit-lével bevenni (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával (és más dihidropiridin vegyületekkel), vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- A Cordaflex 10 mg filmtabletta nem alkalmazható kardiovaszkuláris sokk, instabil angina vagy akut myocardialis infarktus során és az azt követő 4 héten belül.
- Akut anginás roham kezelésére nem alkalmas.
- A Cordaflex 10 mg filmtabletta biztonságossága malignus hypertóniában alkalmazva nem bizonyított.
- A Cordaflex 10 mg filmtabletta nem adható együtt rifampicinnel, mivel a rifampicin enziminduktor hatása miatt a nifedipin nem éri el a hatékony szérumszintet (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A Cordaflex 10 mg filmtabletta myocardialis infarktus másodlagos prevenciójára nem alkalmazható.

Óvatosan adható kifejezetten alacsony vérnyomás (súlyos hypotónia: 90 Hgmm alatti szisztolés vérnyomás), valamint manifeszt szívelégtelenség és súlyos aorta stenosis esetén.

Az azonnali hatású nifedipin fokozott vérnyomáscsökkenést és reflex tachycardiát indukálhat, és ez olyan kardiovaszkuláris szövődmények kialakulásához vezethet, mint a myocardialis vagy cerebrovasculáris ischaemia.

Mint egyéb vasoactív gyógyszerek esetén is, igen ritkán angina pectoris rohamok léphetnek fel az azonnali hatású nifedipinnel kapcsolatban (spontán jelentették), különösen a kezelés elején. A klinikai vizsgálatok eredményei azt igazolják, hogy az angina pectoris rohamok fellépése nem gyakori.

Az angina pectorisban szenvedő betegekben az angina pectoris roham gyakorisága, tartama, illetve súlyossága fokozódhat, különösen a kezelés kezdetén.

Egyes esetekben myocardialis infarktus előfordulását írták le, bár azt nem lehetett megkülönböztetni az alapbetegség természetes lefolyásától.

A Cordaflex 10 mg filmtabletta nem ad védelmet a béta-blokkoló megvonás veszélyei ellen, ha bármely béta-blokkoló leállítására kerül sor, az csak az adag fokozatos csökkentésével, 8-10 nap alatt javasolt.

A Cordaflex 10 mg filmtabletta alkalmazható kombinációban béta-blokkolókkal vagy más típusú vérnyomáscsökkentőkkel, de az additív hatás következtében fellépő esetleges orthostaticus vérnyomáscsökkenésre gondolni kell. A Cordaflex 10 mg filmtabletta nem védi ki a más vérnyomáscsökkentők felfüggesztését követő rebound hatást.

Hypovolaemiás állapotokban a nifedipin antihipertenzív hatása fokozódik.

Vesebetegségben nem szükséges a nifedipin adagját megváltoztatni. Dialízis kezelést követően a pulmonalis nyomás csökkenése és a hypovolaemia miatt hatása fokozódhat, ezért az adag csökkentése javasolt.

Nifedipin nem alkalmazható a terhesség alatt kivéve az olyan klinikai állapotot, amikor a terhes nő kezelése nifedipint igényel. A nifedipin kezelést a terhes nőknél kizárólag a súlyos hipertónia hagyományos kezelésre nem reagáló eseteinél lehet alkalmazni (lásd 4.6 pont).

A nifedipin nem javasolt szoptatás ideje alatt, mert beszámoltak arról, hogy kiválasztódik a humán anyatejbe és nem ismert, hogy a nifedipin kis mennyiségének szájon át történő felszívódása milyen hatást vált ki (lásd 4.6 pont).

A vérnyomást különös gondossággal kell monitorozni, ha a nifedipint intravénásan magnézium szulfáttal adják együtt a vérnyomás extrém csökkenésének lehetősége miatt, amely egyaránt veszélyeztetheti az anyát és a magzatot. (lásd 4.6 pont).

Májműködési zavarban a betegek gondos monitorozása, súlyos esetekben pedig a dózis csökkentése válhat szükségessé.

A Cordaflex 10 mg tabletta csak óvatosan adható szívelégtelenségben szenvedő betegeknek. Esetenként a szívelégtelenség romlását figyelték meg nifedipin alkalmazása kapcsán.

Az ajánlott dózisznál nagyobb adagokat szedőknél megnövekedett mortalitást és morbiditást észleltek az ischaemiás szívbetegség kezelése kapcsán, főként a myocardialis infarktuson átesettek körében.

A nifedipin kezelés során a diabéteszes betegek fokozott ellenőrzése szükséges.

A nifedipin a citokróm P450 3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódik.

Azok a gyógyszerek, amelyekről ismert, hogy gátolják, vagy serkentik ennek az enzimrendszernek a működését, befolyásolhatják a first pass metabolizmust, vagy a nifedipin clearance-ét (lásd 4.5 pont).

A citokróm P450 3A4 enzimrendszer ismert inhibitorai ezért megemelhetik a nifedipin plazmakoncentrációját. Ezek a gyógyszerek például:

- makrolid antibiotikumok, (pl. eritromicin)
- HIV-proteáz inhibitorok (pl. ritonavir)
- azol-típusú gombaellenes szerek (pl. ketokonazol)
- antidepresszánsok: nefadozon, fluoxetin
- quinuprisztin/dalfoprisztin
- valproát sav
- cimetidin
- cisaprid
- diltiazem

Ezeknek a gyógyszereknek az együttes adása esetén a vérnyomást monitorozni kell, és ha szükséges, a nifedipin dózisának csökkentését mérlegelni kell. (Lásd 4.5 pont)

Speciális populációkban történő alkalmazását lásd a 4.2. pontban.

A készítmény laktóz-monohidrátot tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz-intoleranciában, laktóz-intoleranciában vagy glükóz-galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

Nifedipin kezelés ideje alatt alkoholt fogyasztani tilos!

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A nifedipint befolyásoló gyógyszerek

A nifedipin metabolizációja a bélnyálkahártyában és a májban található citokróm P450 3A4 rendszeren keresztül történik. Az ezen enzimszert gátló vagy serkentő szerek megváltoztathatják a nifedipin first-pass metabolizmusát (per os adagolás esetén) vagy clearance értékét is (lásd 4.4 pont).

Az interakció mértékét és időtartamát figyelembe kell venni a nifedipin következő gyógyszerekkel történő egyidejű alkalmazásakor:

Rifampicin

A rifampicin jelentősen serkenti a citokróm P450 3A4 rendszert. Rifampicinnel való együttadás esetében a nifedipin biológiai hasznosulása határozottan csökken, ezáltal hatásossága gyengül. A nifedipinnek rifampicinnel való kombinálása ezért ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A citokróm P450 3A4 alábbi gyenge vagy közepes gátlóinak együttadása esetén a vérnyomás monitorozása szükséges és a nifedipin dózis csökkentése válhat szükségessé. (Lásd. 4.2 és 4.4 pont).

Makrolid antibiotikumok (pl. eritromicin)

Nem végeztek interakció vizsgálatot a nifedipin és a makrolid antibiotikumok között. Bizonyos makrolid antibiotikumokról ismert, hogy gátolják más gyógyszerek metabolizmusát a citokróm P450 3A4 rendszeren keresztül. Ezért nem zárható ki a nifedipin plazma-koncentráció emelkedése együttes gyógyszeralkalmazás során (lásd 4.4 pont).

Az azitromicinre, bár strukturálisan a makrolid antibiotikumok osztályába sorolható, a CYP3A4 gátlás nem vonatkozik

HIV-proteáz inhibitorok (pl. ritonavir)

Nifedipin és bizonyos HIV-proteáz inhibitorok kölcsönhatásával foglalkozó klinikai vizsgálatot még nem végeztek. Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerekről ismert, hogy gátolják a citokróm P450 3A4 rendszert. Emellett kimutatták, hogy a gyógyszer csoport *in vitro* gátolja a nifedipin citokróm P450 3A4 enzimszert által mediált lebomlását is. Ezért nifedipinnel együtt alkalmazva nem zárható ki, hogy a nifedipin plazmakoncentrációja jelentősen megnövekszik a lelassult first-pass mechanizmus következtében, és nem zárható ki az elimináció lelassulása sem (lásd 4.4 pont).

Azol antimikotikumok (pl. ketokonazol)

Nifedipin és bizonyos azol antimikotikumok kölcsönhatásával foglalkozó klinikai vizsgálatot még nem végeztek. Az ebbe a csoportba tartozó gyógyszerekről ismert, hogy a citokróm P450 3A4 rendszert gátolják. Nifedipinnel való *per os* együttadás során a csökkent first-pass metabolizáció miatt a nifedipin szisztémás biohasznosulásában történő jelentős emelkedés nem zárható ki (lásd 4.4 pont).

Fluoxetin

Nifedipin és fluoxetin kölcsönhatásával foglalkozó klinikai vizsgálatot még nem végeztek. A fluoxetinről ismert, hogy *in vitro* gátolja a nifedipin citokróm P450 3A4 rendszer által mediált metabolizmusát. Nifedipinnel való együttadás során nem zárható ki a nifedipin plazmakoncentrációjának emelkedése (lásd 4.4 pont).

Nefazodon

Nifedipin és nefazodon kölcsönhatásával foglalkozó klinikai vizsgálatot még nem végeztek. A nefazodonnál ismert, hogy gátolja más gyógyszerek citokróm P450 3A4 enzim rendszeren történő lebomlását. Ezért nem zárható, hogy a nifedipin plazma-koncentrációja megemelkedik, ha a két gyógyszert együtt alkalmazzák (lásd 4.4 pont).

Quinuprisztin/Dalfoprisztin

Nifedipin és quinuprisztin/dalfoprisztin együttes alkalmazása a nifedipin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet (lásd 4.4 pont).

Valproinsav

Nifedipin és valproinsav lehetséges kölcsönhatásával foglalkozó klinikai vizsgálatot nem végeztek. Mivel a valproinsav a hasonló szerkezetű kalciumcsatorna-blokkoló nimodipin plazmakoncentrációját enzimgátlással növeli, a nifedipin plazmakoncentrációjának növekedése, ezáltal hatásának fokozódása nem zárható ki (lásd 4.4 pont).

Cimetidin

Mivel a cimetidin a citokróm P450 3A rendszert gátolja, ezzel a nifedipin plazma-koncentrációt növeli, és a vérnyomás csökkentő hatást fokozhatja (lásd 4.4 pont).

Diltiazem

Megemelheti a nifedipin expozícióját.

További vizsgálatok

Ciszaprid

Ciszaprid és nifedipin együttes adása a nifedipin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezethet.

A citokróm P450 3A4 rendszert indukáló antiepileptikumok, pl. fenitoin, karbamazepin, és fenobarbitál

A fenitoin serkenti a citokróm P450 3A4 rendszert. Fenitoinnal való egyidejű adagolás esetén a nifedipin biohasznosulása mérséklődik, ezáltal hatásossága csökken. A két gyógyszer együttadása esetén a nifedipinre adott klinikai választ monitorozni kell, és szükség esetén megfontolandó a nifedipin dózisének megemelése. Amennyiben a két gyógyszer együttadása miatt a nifedipin adagjának emelésére kerül sor, a fenitoin-kezelés leállítását követően a nifedipin adag csökkentésének lehetőségét meg kell fontolni.

Nifedipin és karbamazepin vagy fenobarbitál lehetséges kölcsönhatásával foglalkozó klinikai vizsgálatot még nem végeztek. Mivel mindkét gyógyszer a hasonló szerkezetű kalciumcsatorna-blokkoló nimodipin plazmakoncentrációját enzimindukcióval csökkenti, a nifedipin plazmakoncentrációjának csökkenése, és ezáltal hatásosságának mérséklődése nem zárható ki.

Nifedipin hatása egyéb gyógyszerekre:

Vérnyomáscsökkentők

A nifedipin fokozhatja az együttadott egyéb antihypertenzív gyógyszerek vérnyomáscsökkentő hatását, pl:

- diuretikum
- beta-blokkoló
- ACE-gátlók
- AT-1-antagonisták
- egyéb kalciumantagonisták
- alfa-adrenerg gátlószer
- PDE₅-gátlók
- alfa-metildopa

Nifedipin és β -blokkolók együttes adásakor a beteget gondosan monitorozni kell, mivel izolált esetekben a szívelégtelenség rosszabbodását észlelték.

Digoxin

Nifedipin és digoxin együttes adása a digoxin csökkent clearance-éhez vezethet, ami növeli a digoxin plazmakoncentrációját. Ezért digoxin túladagolás veszélye miatt a beteget ellenőrizni kell, és ha szükséges, a digoxin plazmakoncentráció értékének figyelembe vételével a glikozid dózist csökkenteni kell.

Kinidin

Nifedipin és kinidin együttadása esetén a plazmában a kinidin szint csökken, míg a nifedipin adagolás megszüntetését követően a kinidin plazmakoncentrációjának határozott növekedése volt megfigyelhető egyedi esetekben. Ezért amikor a nifedipint kiegészítésként adják vagy adagolását megszüntetik, a kinidin plazmakoncentrációt ellenőrizni kell, s szükség esetén a kinidin dózis ismételt beállítása javasolt. Néhány szerző a nifedipin emelkedett plazmakoncentrációját írta le a két szer együttes adagolásakor, míg mások a nifedipin farmakokinetikájában nem figyeltek meg változást. Ezért, amennyiben meglévő nifedipin terápia mellé kinidint adnak, a vérnyomást körültekintően monitorozni kell. Szükség esetén a nifedipin dózist csökkenteni kell.

Takrolimusz

A takrolimusz metabolizációja a citokróm P450 3A4 rendszeren keresztül történik. Publikált adatok szerint nifedipinnel való együttes adagolás esetében a takrolimusz dózisa egyedi esetekben csökkenthető. A két szer együttes adásakor a takrolimusz plazmakoncentrációt ellenőrizni kell, és szükség esetén megfontolandó a takrolimusz dózisának csökkentése.

Gyógyszer-étel kölcsönhatások:

Grapefruitlé

A grapefruitlé gátolja a citokróm P450 3A4 rendszert. A nifedipin és a grapefruitlé együttes adása ezért a nifedipin plazmakoncentrációjának emelkedéséhez vezet, a csökkent first-pass lebomlás miatt. Következésképp a vérnyomáscsökkentő hatás erősödhet. A grapefruitlé rendszeres fogyasztása után ez a hatás legalább 3 napig tarthat az utolsó adag grapefruitlé megívása után.

Ezért grapefruit/grapefruitlé fogyasztását kerülni kell nifedipin kezelés során (lásd 4.2 pont).

Egyéb kölcsönhatások

A nifedipin a vizelet vanil-mandulasav spektrofotometriás értékeinek növekedését okozhatja. A VMA meghatározására használt HPLC mérés eredményére nincs hatással.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Nifedipin nem alkalmazható a terhesség alatt kivéve, az olyan klinikai állapotot, amikor a terhes nő kezelése nifedipint igényel. A nifedipin kezelést a terhes nőknél kizárólag a súlyos hipertónia hagyományos kezelésre nem reagáló eseteinél lehet alkalmazni. (lásd 4.4 pont)

Terhes nőkre vonatkozóan megfelelő és jól kontrollált klinikai vizsgálatokból származó adatok nem állnak rendelkezésre.

A rendelkezésre álló információ nem elegendő a magzatra vagy az újszülöttre kifejtett mellékhatás kizárásához.

Állatkísérletes vizsgálatok során a nifedipin embriotoxikus, fetotoxikus és teratogén hatását igazolták (lásd 5.3 pont)

A rendelkezésre álló klinikai bizonyítékok alapján prenatális alkalmazás esetén specifikus kockázatot nem azonosítottak, habár a perinatális aszfixia, a császármetszések, valamint a koraszülés és az intrauterin növekedésbeli elmaradás számának szaporodását jelentették. Nem tisztázott, hogy ezek a megfigyelések a hipertónia, mint alapteregség, annak kezelése vagy egy speciális gyógyszer mellékhatás eredményei.

Akut pulmonalis oedemát figyeltek meg kalcium-csatorna blokkolók (mint pl. a nifedipin) tokolitikus szerként történő alkalmazása során terhesség alatt (lásd 4.8 pont), különös tekintettel a többes (iker- vagy több) terhességekben, intravénás alkalmazás során és/vagy béta₂-agonistákkal történő együttes alkalmazás során.

Szoptatás

A nifedipin nem javasolt szoptatás ideje alatt. A nifedipin kiválasztódik az anyatejbe. Az anyatej nifedipin koncentrációja csaknem összevethető az anya szérumkoncentrációjával. Az azonnali hatóanyag-leadású gyógyszerformák esetében a szoptatást vagy az anyatej lefejtését javasolt a gyógyszer bevitelét követően 3-4 órával késleltetni a csecsemőre kifejtett nifedipin expozíció csökkentése érdekében (lásd 4.4 pont).

Termékenység

In vitro megtermékenyítés során egyedi esetekben a kalcium-antagonisták, mint pl. a nifedipin alkalmazása az ondósejtek fejrészében visszafordítható biokémiai változásokkal járt együtt, melyek elégtelen spermafunkciót okozhatnak. Azoknál a férfiaknál, akik *in vitro* megtermékenyítéskor ismételtelen sem képesek gyermeket nemzeni, és akiknél ez semmilyen más okkal nem magyarázható, a lehetséges okok között a kalcium-antagonistákra, mint pl. a nifedipinre is gondolni kell.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az egyéneknél változó reakciók károsíthatják a járművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességet (lásd 4.8 pont). Ez különösen vonatkozik a kezelés kezdetére, a gyógyszeres kezelés változtatására és az egyidejű alkohol fogyasztásra.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A nifedipinnel végzett placebo-kontrollos vizsgálatokon (klinikai vizsgálatok adatbázisa: nifedipin n=2661; placebo n=1486; állapot: 2006. február 22., és az ACTION vizsgálat: nifedipin n=3825; placebo n=3840) alapuló, CIOMS III gyakorisági kategóriák szerint csoportosított mellékhatások (ADR) az alábbiakban kerülnek felsorolásra:

A gyakori mellékhatások 3% alatti gyakorisággal fordultak elő, kivéve az oedema (9,9%) és a fejfájás (3,9%).

A nifedipint tartalmazó gyógyszerekkel jelentett mellékhatások gyakoriságát az alábbi táblázat foglalja össze. Az egyes gyakorisági csoportokon belül a nemkívánatos események csökkenő súlyosság szerint kerülnek bemutatásra. A gyakorisági kategóriák a következők: gyakori ($\geq 1/100$ - $< 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000$ - $< 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$) és nem ismert (arendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Szervrendszer	Gyakori $\geq 1/100$ - $< 1/10$	Nem gyakori $\geq 1/1000$ - $< 1/100$	Ritka $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1000$	Nem ismert
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Agranulocytosis Leukopenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Allergiás reakció Allergiás oedema / angioedema (beleértve a gége oedemát!)	Viszketés Urticaria Kiütés	Anaphylaxiás/ anaphylactoid reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek				Hyperglykaemia

Szervrendszer	Gyakori ≥1/100 - <1/10	Nem gyakori ≥1/1000- <1/100	Ritka ≥1/10 000- <1/1000	Nem ismert
Pszichiátriai kórképek		Szorongásos reakciók Alvászavarok		
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás	Vertigo Migrén Szédülés Tremor	Par-/Dysaesthesia	Hypoaesthesia Aluszékonyság
Szembetegségek és szemészeti tünetek		Látászavarok		Szemfájdalom
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Tachycardia Palpitatio		Mellkasi fájdalom (angina pectoris)
Érbetegségek és tünetek	Oedema (beleértve a perifériás oedema) Vasodilatatio	Hypotonia Syncope		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		Orrvérzés Orrdugulás		Dyspnoe, Pulmonalis oedema*
Emésztőrendszer i betegségek és tünetek	Székrekedés	Gastrointestinalis és hasi fájdalom Hányinger Emésztési zavar Puffadás Szájszárazság	Fogíny hyperplasia	Hányás Gastro- oesophageális sphincter elégtelenség
Máj-, és epebetegségek illetve tünetek		A májenzimszintek átmeneti megemelkedése		Icterus
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Erythema		Toxikus epidermális nekrolízis Fény- érzékenység okozta allergiás reakció Tapintható purpura
A csont- és izomrendszer valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		Izomgörcsök Ízületi duzzanat		Arthralgia Myalgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Polyuria Dysuria		

Szervrendszer	Gyakori ≥1/100 - <1/10	Nem gyakori ≥1/1000- <1/100	Ritka ≥1/10 000- <1/1000	Nem ismert
A nemi szervekkel és az emlőkkel kapcsolatos betegségek és tünetek		Merevedési zavar		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Roszcullét	Nem specifikus fájdalom Hidegrázás		

¹ Életet veszélyeztető lehet

*eseteket jelentettek terhességben történő tokolitikus alkalmazással összefüggésben (lásd 4.6 pont).

Malignus hipertóniában és hypovolaemiában szenvedő dializált betegeknél előfordulhat a vérnyomás határozott esése, ami a vasodilatatio következménye.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Súlyos nifedipin-intoxikáció esetén az alábbi tüneteket észlelték:

Kómáig mélyülő tudatzavar, vérnyomáscsökkenés, tachycardiás/bradycardiás szívritmus zavarok, hyperglykaemia, metabolikus acidózis, hypoxia, cardiogen shock tüdőoedemával.

A túladagolás kezelése

Ami a kezelést illeti, a hatóanyag eliminációja és a stabil cardiovascularis állapot helyreállítása élvez prioritást.

Per os bevétel esetén alapos gyomormosás javallott, szükség esetén a vékonybél irrigációjával kombinációban.

Az eliminációnak, amennyire csak lehet, teljesnek kell lennie, beleértve a vékonybelet is, hogy elkerülhető legyen a hatóanyag felszívódása.

A hemodialízisnek nincs értelme, mert a nifedipin nem dializálható, azonban plazmaferézis javasolható (magas plazmafehérje kötődés, viszonylag alacsony eloszlási volumen).

A bradycardiás szívritmuszavarok tünetileg béta-szimpatomimetikumokkal kezelhetők, életet veszélyeztető bradycardiás szívritmuszavarok jelentkezésekor pedig ideiglenes pacemaker használat javasolható.

A cardiogen shock és az artériás vasodilatatio következtében kialakult hypotonia kalciummal kezelhető (10 – 20 ml 10%-os kalcium-glukonát oldat lassan, iv. adagolva, és szükség esetén megismételve). Ennek eredményeképpen a szérum kalcium normálérték felső határát vagy annál kissé

magasabb értéket érhet el. Ha a kalcium hatására a vérnyomás nem emelkedik kellő mértékben, vazokonstriktor hatású szimpatomimetikumokat, például dopamint vagy noradrenalinot kell adni. Ezeknek a gyógyszereknek az adagját a beteg válaszreakciója alapján kell meghatározni.

A pótlólagos folyadékbevitelt vagy volumenpótlást a fenyegető kardiális túlterhelés miatt hemodinamikai ellenőrzés mellett, óvatosan kell végezni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Szelektív kalciumcsatorna-blokkolók, főként érhatásokkal; Dihidropiridin-származékok.

ATC kód: C08C A05

A nifedipin egy 1,4-dihidropiridin típusú kalcium-antagonista. A kalcium-antagonisták a kalcium ionoknak a sejtmembrán lassú kalcium csatornáján keresztül a sejtbe történő beáramlását csökkentik. A nifedipin elsősorban a szívizmon, a szívkoszorúér simaizom sejtjein és a perifériás rezisztencia ereken fejt ki hatását. Fő hatását az artériafal simaizom sejtjeinek relaxációja útján fejt ki mind a szívkoszorúér keringés, mind a perifériás keringés területén.

A szívben a nifedipin a szívkoszorúereket, elsősorban a nagy rugalmas ereket tágítja, még a részben beszűkült területek szabad falszegmensében is. Ezen kívül a nifedipin a szívkoszorúerekben a vasculáris simaizom tónus csökkentésével megelőzi az érgörcsöt. A végeredmény a szűkület után fokozott keringés és oxigén ellátás. A nifedipin ezzel párhuzamosan a perifériás rezisztencia (utóterhelés) mérséklésével az oxigénigényt is csökkenti. A nifedipin hosszú távú alkalmazásával a szívkoszorúerek további ateroszklerotikus lézióinak kialakulása megelőzhető.

A nifedipin az arteriolák simaizom tónusának csökkentésével a megnövekedett perifériás rezisztenciát, és következésképpen a vérnyomást is mérsékli. A nifedipin terápia megkezdésekor átmenetileg a szívfrekvenciában és így a perctérfogatban is reflexes növekedés fordulhat elő. Ez a növekedés a vazodilatáció kompenzálására viszont nem elegendő. Továbbá a nifedipin a nátrium és víz kiválasztást rövid- és hosszú távú alkalmazás esetén egyaránt fokozza. A nifedipin vérnyomáscsökkentő hatása legkifejezettebben hipertóniában szenvedő betegek esetében nyilvánul meg.

Gyermekpopuláció

A nifedipin és más antihipertenzív szerek (különböző készítmények és dózisok) összehasonlításáról korlátozott információ áll rendelkezésre mind az akut hipertónia, mind a hosszan fennálló hipertónia vonatkozásában.

A nifedipin antihipertenzív hatása bizonyított, de a dózissra vonatkozó ajánlások, a hosszú távú biztonságosság és a cardiovascularis kimenetelre gyakorolt hatás nem megalapozott. Hiányoznak a gyermekgyógyászati gyógyszerformák.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A nifedipin felszívódása a gyomor-béltraktusból gyakorlatilag teljes.

A gyors hatóanyagleadású tablettából a nifedipin biohasznosulása 40-70%. A first-pass effektus 40-60%. Egy 10 mg-os filmtabletta bevitelét követően a maximális plazmakoncentráció 30-60 perc múlva alakul ki. Táplálék egyidejű fogyasztása nem csökkenti a felszívódás mértékét, csak lassítja azt.

Megoszlás

A hatóanyag plazmafehérjékhez (albumin) való kötődése 94-97%-os. Megoszlási felezési ideje intravénás beadás után 5-6 perc.

Biotranszformáció

Per os adagolás után a nifedipin a bélfalban és a májban metabolizálódik, elsődlegesen oxidatív úton. A hatóanyag metabolizmusa során 3 farmakológiailag inaktív metabolit keletkezik. Metabolitok formájában választódik ki, elsősorban a vesén keresztül vizelettel és 5-15%-ban az epével a bélbe, székletbe. Változatlan formában csak nyomokban (0,1% alatt) mutatható ki a vizeletben.

Elimináció

Eliminációs felezési ideje 2-4 óra. Hosszú távú, szokásos dózisban való alkalmazás során nem tapasztaltak akkumulációt. A hatóanyag átjut a placentán és bekerül az anyatejbe. A vér-agy-gáton 5%-nál kisebb mennyiség jut át.

Vesekárosodás

Vesekárosodásban szenvedő betegek és egészséges önkéntesek összehasonlításakor az eliminációban lényeges különbség nem volt kimutatható.

Májkárosodás

Májkárosodásban az eliminációs felezési idő kifejezetten megnyúlik és a teljes clearance csökken. Súlyos esetekben dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd 4.4 pontban).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai, egyszeri és ismételt dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási – vizsgálatokból származó klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény nem jelent különleges veszélyt az emberre.

Reprodukciós toxicitás:

A nifedipin patkányokkal, egerekkel és nyulakkal elvégzett vizsgálatok során teratogén hatásúnak mutatkozott, ujj anomáliákat, végtag degenerációt, farkastorok, sternalis hasadék és borda deformitás kialakulását okozta.

Az ujj-anomáliákat és végtag deformációkat valószínűleg az uterus elégtelen keringése okozta, de ezeket olyan állatoknál is megfigyelték, amelyeket kizárólag az organogenezis időszakát követően kezelték nifedipinnel.

A nifedipin adása különböző embriotoxikus, placentotoxikus és foetotoxikus hatásokat váltott ki: fejlődésben visszamaradt magzatok (patkányok, egerek, nyulak esetében), kis placenta és alul fejlett chorionbolyhok (majmoknál), embrionális vagy foetális elhalás (patkányok, egerek, nyulak esetében), túlhordás/csökkent neonatális túlélés (patkányoknál, más fajoknál nem értékelték). Az emberre jelentett veszély nem zárható ki, de az állatoknál tapasztalt teratogén, embriotoxikus és foetotoxikus hatásokat okozó összes dózis az anyaállatra is toxikus és az ajánlott maximális human dózis többszöröse volt.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Filmtabletta mag: magnézium-sztearát, poli(vinil-butirál), talkum, hidroxipropilcellulóz, kroszkarmellóz-nátrium, laktóz-monohidrát, mikrokristályos cellulóz.

Bevonat: magnézium-sztearát, sárga-vasoxid (E172), titán-dioxid (E 171), hipromellóz.

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 30°C-on tárolandó. A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

100 db filmtabletta fehér, garanciazáras, színtelen LDPE mozgáscsillapítóval ellátott LDPE kupakkal lezárt barna, III-as típusú üvegbe töltve. Egy üveg dobozban.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Nincsenek különleges előírások.

Megjegyzés: ☒ (egy keresztes)

Osztályozás: **II. csoport**

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Egis Gyógyszergyár Zrt.
H-1106 Budapest, Keresztúri út 30-38.

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

OGYI-T-3725/01

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 1989. január 01.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2007. június 27.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2016. július 11.