

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Cordipin XL 40 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 40 mg nifedipina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

- laktoza: 28,5 mg/tableto

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Tablete so rdečkasto rjave barve, okrogle, izbočene.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- Zdravljenje arterijske hipertenzije.
- Zdravljenje angine pectoris (predvsem vazospastične in kronične stabilne angine pectoris).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje je vedno prilagojeno bolnikovemu stanju in njegovim potrebam. Učinek zdravljenja nadzorujemo in odmerke prilagajamo glede na krvni tlak oz. pogostost in jakost napadov angine pectoris.

Običajni začetni in vzdrževalni odmerek zdravila Cordipin XL za vse indikacije je 1 tableta enkrat na dan, največji priporočeni odmerek pa 2 tableti enkrat na dan. Odmerke navadno prilagajamo postopno, v presledkih po 7 do 14 dni.

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno.

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Bolnike z okvaro jetrne funkcije je treba skrbno spremljati. V nekaterih primerih je potrebno zmanjšati odmerek nifedipina.

Nifedipin lahko vpliva na nekatere vrednosti laboratorijskih testov (povečane aktivnosti alkalne fosfataze, ALT, AST, LDH, povečana serumska koncentracija sečnine in kreatinina, pozitiven Coombsov test). Te spremembe niso nujno povezane s kliničnimi znaki (čeprav so znani primeri holestaze in zlatenice).

Uporaba pri starejših bolnikih

Starejše bolnike moramo pri uporabi zdravila Cordipin XL skrbno spremljati.

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost nifedipina pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani.

Trenutno razpoložljivi podatki o uporabi nifedipina pri hipertenziji so opisani v poglavju 5.1.

Način uporabe

Bolnik naj tableto vzame s kozarcem vode, pred zajtrkom, med zajtrkom ali po njem. Tablete ne sme razpoloviti, zdrobiti ali zgristi. Zdravilo mora jemati redno in ob istem času v odmerkih, ne večjih od predpisanih. Če ga pozabi vzeti, naj to stori čimprej, toda če je do naslednjega odmerka samo nekaj ur, naj pozabljenega izpusti. Naslednji odmerek naj vzame ob običajnem času. Nikoli naj ne vzame dveh odmerkov naenkrat.

4.3 Kontraindikacije

- Zdravilo Cordipin XL se ne sme uporabljati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na nifedipin ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Nifedipin se ne sme uporabljati pri bolnikih v kardiovaskularnem šoku.
- Nifedipin se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom. Rifampicin spodbuja encimski sistem ter tako prepreči doseganje učinkovite plazemske koncentracije nifedipina (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nifedipin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zelo nizkim krvnim tlakom (hudo hipotenzijo s sistoličnim tlakom manj kot 90 mmHg), z izraženim srčnim popuščanjem ali s hudo aortno stenozo.

Nifedipina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z njim. Uporaba bi morala biti omejena na ženske s hudo hipertenzijo, ki se niso odzvale na standardno zdravljenje (glejte poglavje 4.6).

Uporaba nifedipina med dojenjem ni priporočljiva, ker obstajajo poročila o izločanju nifedipina v materino mleko, učinki peroralne absorpcije majhnih količin nifedipina pa niso znani (glejte poglavje 4.6).

Pri dajanju nifedipina skupaj z intravensko obliko magnezijevega sulfata je treba skrbno spremljati krvni tlak zaradi možnosti prekomernega znižanja krvnega tlaka, kar bi bilo lahko nevarno za mater in plod.

Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno spremljati in v hudih primerih morda zmanjšati odmerek zdravila.

Nifedipin se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4. Zdravila, za katera je znano, da zavirajo ali spodbujajo ta encimski sistem, lahko vplivajo na presnovo nifedipina pri prvem prehodu skozi jetra ali na očistek nifedipina (glejte poglavje 4.5).

Zdravila, ki so šibki do zmerni zaviralci encimskega sistema citokrom P450 3A4 in lahko zato povečajo plazemske koncentracije nifedipina, so:

- makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin),
- zaviralci proteaz za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. ritonavir),
- azolni antimikotiki (npr. ketokonazol),
- antidepresiva nefazodon in fluoksetin,
- kinupristin/dalfopristin,
- valprojska kislina,

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- cimetidin.

Ob sočasnem jemanju teh zdravil je treba spremljati krvni tlak in po potrebi razmisliti o zmanjšanju odmerka nifedipina.

Zdravilo Cordipin XL vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na delovanje nifedipina

Nifedipin se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4, ki je v črevesni sluznici in jetrih. Zdravila, za katera je znano, da zavirajo ali spodbujajo ta encimski sistem, lahko vplivajo na presnovo pri prvem prehodu skozi jetra (po peroralni uporabi) ali na očistek nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Ob sočasnem jemanju nifedipina z zdravili, ki so navedena v nadaljevanju, je potrebno upoštevati obseg in trajanje interakcij:

Rifampicin

Rifampicin močno spodbuja encimski sistem citokrom P450 3A4. Med sočasnim zdravljenjem z rifampicinom se biološka uporabnost nifedipina izrazito zmanjša, zato je njegova učinkovitost manjša. Sočasna uporaba nifedipina in rifampicina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ob sočasnem jemanju zdravil, ki so šibki do zmerni zaviralci encimskega sistema citokrom P450 3A4 in so navedeni v nadaljevanju, je treba spremljati krvni tlak in po potrebi razmisliti o zmanjšanju odmerka nifedipina.

Makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)

Študije medsebojnega delovanja nifedipina in makrolidnih antibiotikov niso bile izvedene. Znano pa je, da nekateri makrolidni antibiotiki zavirajo presnovo drugih zdravil, ki poteka preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnosti povečanja plazemske koncentracije nifedipina med sočasnim jemanjem eritromicina zato ni možno izključiti (glejte poglavje 4.4).

Čeprav je azitromicin po strukturi soroden makrolidnim antibiotikom, ne zavira encimskega sistema citokrom P450 3A4.

Zaviralci proteaz za zdravljenje okužbe z virusom HIV (npr. ritonavir)

Klinična študija o možnosti medsebojnega delovanja nifedipina in določenih zaviralcev proteaz še ni bila izvedena. Znano pa je, da zdravila iz te skupine zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4. Zdravila iz te skupine zavirajo tudi *in vitro* presnovo nifedipina, ki poteka preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Kadar se jih daje skupaj z nifedipinom, zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra in zmanjšanega izločanja ni možno izključiti možnosti bistvenega povečanja plazemske koncentracije nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Uradna študija o možnosti medsebojnega delovanja nifedipina in določenih azolnih antimikotikov še ni bila izvedena. Znano pa je, da zdravila iz te skupine zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4. Kadar se jih daje peroralno skupaj z nifedipinom, zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra ni možno izključiti možnosti bistvenega povečanja sistemske biološke uporabnosti nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Fluoksetin

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Klinična študija o možnosti medsebojnega delovanja nifedipina in fluoksetina še ni bila izvedena. Znano pa je, da fluoksetin *in vitro* zavira presnovo nifedipina, ki poteka preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnosti povečanja plazemske koncentracije nifedipina med sočasnim jemanjem fluoksetina zato ni možno izključiti (glejte poglavje 4.4).

Nefazodon

Klinična študija o možnosti medsebojnega delovanja nifedipina in nefazodona še ni bila izvedena. Znano pa je, da nefazodon zavira presnovo drugih zdravil, ki poteka preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnosti povečanja plazemske koncentracije nifedipina med sočasnim jemanjem nefazodona zato ni možno izključiti (glejte poglavje 4.4).

Kinupristin/dalfopristin

Sočasna uporaba kinupristina/dalfopristina in nifedipina lahko povzroči povečanje plazemske koncentracije nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Valprojska kislina

Uradne študije o možnosti medsebojnega delovanja nifedipina in valprojske kisline niso bile izvedene. Znano pa je, da valprojska kislina zaradi zaviranja encimov poveča plazemsko koncentracijo zaviralca kalcijevih kanalčkov nimodipina, ki je po strukturi podoben nifedipinu. Zaradi tega ni možno izključiti možnosti povečanja plazemske koncentracije nifedipina in s tem povečanja njegove učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Cimetidin

Cimetidin zaradi zaviranja encimskega sistema citokrom P450 3A4 poveča plazemsko koncentracijo nifedipina in lahko poveča antihipertenzivni učinek (glejte poglavje 4.4).

Druge študije

Cisaprid

Zaradi sočasne uporabe cisaprida in nifedipina se lahko poveča plazemska koncentracija nifedipina.

Antiepileptiki, ki spodbujajo encimski sistem citokrom P450 3A4, kot so fenitoin, karbamazepin in fenobarbital

Fenitoin spodbuja encimski sistem citokrom P450 3A4. Pri sočasnem jemanju fenitoina se biološka uporabnost nifedipina zmanjša, zato se zmanjša tudi njegova učinkovitost. Pri sočasnem dajanju obeh zdravil je treba zato spremljati klinični odgovor na nifedipin in po potrebi razmisliti o povečanju odmerka nifedipina. V primeru povečanja odmerka nifedipina med sočasno uporabo obeh zdravil je treba po koncu zdravljenja s fenitoinom razmisliti o zmanjšanju odmerka.

Uradne študije o možnosti medsebojnega delovanja nifedipina in karbamazepina ali fenobarbitala niso bile izvedene. Znano pa je, da obe učinkovini zaradi spodbujanja encimov zmanjšata plazemsko koncentracijo zaviralca kalcijevih kanalčkov nimodipina, ki je po strukturi podoben nifedipinu. Zaradi tega ni možno izključiti možnosti zmanjšanja plazemske koncentracije nifedipina in s tem tudi njegove učinkovitosti.

Učinki nifedipina na delovanje drugih zdravil

Antihipertenzivi

Nifedipin lahko poveča antihipertenzivni učinek sočasno vzetih antihipertenzivnih zdravil, kot so:

- diuretiki,
- antagonisti adrenergičnih receptorjev beta,
- zaviralci angiotenzinske konvertaze,
- antagonisti angiotenzina 1 (AT1),
- drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov,
- antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa,
- zaviralci fosfodiesteraze (PDE5),

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

- metildopa.

Pri sočasni uporabi nifedipina in zaviralcev adrenergičnih receptorjev beta je treba bolnika skrbno spremljati, ker je znano, da se v posameznih primerih pojavi poslabšanje srčnega popuščanja.

Digoksin

Zaradi sočasne uporabe nifedipina in digoksina se lahko zmanjša očistek digoksina in poveča njegova plazemska koncentracija. Iz previdnostnih razlogov je treba bolnika spremljati zaradi možnosti pojava simptomov prevelikega odmerjanja digoksina in po potrebi zmanjšati odmerek glikozida glede na njegovo plazemsko koncentracijo.

Kinidin

Pri sočasnem dajanju nifedipina in kinidina so v posameznih primerih opazili zmanjšanje oziroma po prenehanju uporabe nifedipina opazno povečanje plazemske koncentracije kinidina. Če se nifedipin daje dodatno ali se preneha uporabljati, je priporočljivo spremljanje plazemske koncentracije kinidina, po potrebi pa je treba odmerek kinidina prilagoditi. Nekateri avtorji poročajo, da se je plazemska koncentracija nifedipina med sočasnim zdravljenjem povečala, drugi pa niso opazili sprememb v njegovi farmakokinetiki.

Če se obstoječemu zdravljenju z nifedipinom doda kinidin, je treba skrbno spremljati krvni tlak. Po potrebi se odmerek nifedipina zmanjša.

Takrolimus

Takrolimus se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4. Po nedavno objavljenih podatkih se lahko v posameznih primerih med sočasnim dajanjem nifedipina in takrolimusa zmanjša odmerek zadnjega. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin je treba spremljati plazemsko koncentracijo takrolimusa in po potrebi razmisliti o zmanjšanju njegovega odmerka.

Interakcije zdravila s hrano

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira encimski sistem citokrom P450 3A4. Zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra ali zmanjšanega očistka se pri jemanju nifedipina z grenivkinim sokom poveča plazemska koncentracija nifedipina in podaljša njegovo delovanje. Posledično se lahko poveča njegov antihipertenzivni učinek. Če bolnik redno pije grenivkin sok, lahko ta učinek traja vsaj še tri dni po zadnjem zaužitju grenivkinega soka.

Med jemanjem nifedipina se je treba izogibati uživanju grenivk/grenivkinega soka.

Druge oblike interakcij

Nifedipin lahko lažno zviša spektrofotometrične vrednosti vanilin mandljeve kisline v seču, ne vpliva pa na meritve teh parametrov s tekočinsko kromatografijo visoke ločljivosti (HPLC).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nifedipina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje ženske zahteva zdravljenje z njim. Uporaba bi morala biti omejena na ženske s hudo hipertenzijo, ki se niso odzvale na standardno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah še ni bilo izvedenih.

Razpoložljivi podatki niso zadostni, da bi lahko izključili neželene učinke na nerojenega otroka in novorojenčka.

Študije na živalih so pokazale, da je nifedipin embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen.

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Klinični podatki, ki so na voljo, ne kažejo na specifično prenatalno tveganje. Poročali so o povečani pogostnosti perinatalne asfiksije, porodov s carskim rezom, prezgodnjih porodov in zaostalosti intrauterine rasti. Ni znano, ali so ta stanja posledica hipertenzije, zdravljenja hipertenzije ali določenega učinka zdravila.

Če so bili med nosečnostjo zaviralci kalcijevih kanalčkov, vključno z nifedipinom, uporabljeni kot tokolitik, so opazili akutni pljučni edem (glejte poglavje 4.8), zlasti v primerih mnogoplodne nosečnosti (dvojčka ali več), ob intravenski poti uporabe in/ali s sočasno uporabo agonistov adrenergičnih receptorjev beta-2.

Dojenje

Nifedipin se izloča v materino mleko. Koncentracija nifedipina v materinem mleku je skoraj enaka kot njegova serumska koncentracija. Pri uporabi formulacij s takojšnjim sproščanjem se materam priporoča, da 3 do 4 ure po jemanju zdravila ne dojijo ali iztiskajo mleka in tako zmanjšajo izpostavljenost otroka nifedipinu (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

V posameznih primerih so pri oploditvi *in vitro* ugotovili povezavo med zaviralci kalcijevih kanalčkov, kot je nifedipin, in reverzibilnimi biokemičnimi spremembami v glavicah semenčic. Posledica tega je lahko slabše delovanje semenčic. Kadar pri moškem ni jasnega vzroka za večkratno neuspešno oploditev *in vitro* in kadar ni možno najti druge razlage, je lahko možen vzrok uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov, kot je nifedipin.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Reakcije na zdravilo, ki so pri posameznikih različno hude, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. To velja predvsem na začetku zdravljenja, po zamenjavi zdravila in pri bolnikih, ki med zdravljenjem z nifedipinom pijejo alkoholne pijače.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v s placebom nadzorovanih študijah z nifedipinom, so razvrščeni po kategorijah pogostnosti CIOMS III in so navedeni v nadaljevanju (podatkovna baza kliničnih preskušanj: nifedipin: n = 2661, placebo: n = 1486; status: 22.02.2006; študija ACTION: nifedipin: n = 3825, placebo: n = 3840):

Pogostnost neželenih učinkov, ki so navedeni pod "Pogosti", je manjša od 3 %, razen edema (9,9 %) in glavobola (3,9 %).

Pogostnost neželenih učinkov, ki so jih opazili pri uporabi nifedipina, je navedena v preglednici spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot:

pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Neželeni učinki, o katerih so poročali samo v obdobju trženja in katerih pogostnosti ni možno določiti, so navedeni pod "Neznana pogostnost".

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza levkopenija
Bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija alergijski edem / angioedem (tudi edem grla*)	srbenje koprivnica izpuščaji	anafilaktična/ anafilaktoidna reakcija

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Psihiatrične motnje		anksiozne reakcije motnje spanja		
Presnovne in prehranske motnje				hiperglikemija
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavinica migrena omotica tremor	par-/disestezija	hipestezija somnia
Očesne bolezni		motnje vida		bolečine v očesu
Srčne bolezni		tahikardija palpitacije		bolečina v prsnem košu (angina pectoris)
Žilne bolezni	edem vazodilatacija	hipotenzija sinkopa		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		krvavitev iz nosu kongestija nosne sluznice		dispneja pljučni edem**
Bolezni prebavil	zaprtje	bolečine v želodcu, črevesju in trebuhu navzea dispepsija flatulenca suha usta	hiperplazija dlesni	bruhanje insuficienca gastroezofagealnega sfinktra
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		prehodno povečanje vrednosti jetrnih encimov		zlatenica
Bolezni kože in podkožja		eritem		toksična epidermalna nekroliza fotosenzitivne alergijske reakcije topljiva purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči otekline v sklepih		artralgija mialgija
Bolezni sečil		poliurija dizurija		
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	slabo počutje	nespecifična bolečina mrzlica		

* = lahko je življenjsko nevaren

**o primerih pljučnega edema so poročali, kadar je bil nifedipin uporabljen kot tokolitik med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6)

Pri bolnikih z maligno hipertenzijo in hipovolemijo, ki hodijo na dializo, se lahko krvni tlak zaradi

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

vazodilatacije zelo zniža.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve

Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana

Faks: + 386 (0)1 434 76 46

e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

V primerih hude zastrupitve z nifedipinom se pojavijo naslednji simptomi:

- motnje zavesti do kome,
- znižanje krvnega tlaka,
- tahikardne/bradikardne motnje srčnega ritma,
- hiperglikemija,
- presnovna acidoza,
- hipoksija,
- kardiogeni šok s pljučnim edemom.

Zdravljenje

Zdravljenje poteka tako, da se čim prej odstrani učinkovino iz telesa in ponovno vzpostavi stabilno kardiovaskularno stanje.

Po peroralnem jemanju zdravila je indicirano temeljito izpiranje želodca, po potrebi v kombinaciji z izpiranjem tankega črevesja.

Zlasti v primerih zastrupitve z zdravili s počasnim sproščanjem, kakršno je tudi zdravilo Cordipin XL, je treba zdravilo odstraniti čim temeljiteje (tudi iz tankega črevesja), saj se tako prepreči sicer neizogibna nadaljnja absorpcija učinkovine.

Hemodializa ni učinkovita, ker se nifedipin ne dializira, priporočljiva pa je plazmafereza (velika sposobnost vezave na plazemske beljakovine, sorazmerno majhen volumen porazdelitve).

Bradikardne motnje srčnega ritma se lahko zdravijo simptomatsko s simpatikomimetiki beta, v smrtno nevarnih primerih pa je lahko priporočljiva uporaba začasnega srčnega spodbujevalnika.

Hipotenzija zaradi kardiogenega šoka in arterijske vazodilatacije se lahko zdravi s kalcijem (10 do 20 ml 10 % raztopine kalcijevega glukonata se daje počasi intravensko in postopek se po potrebi ponovi). Serumsko vrednost kalcija lahko doseže zgornjo mejo normalne vrednosti in jo lahko tudi nekoliko preseže. Če se po uporabi kalcija krvni tlak ne zviša dovolj, se da bolniku še vazokonstriktorske simpatikomimetike, npr. dopamin ali noradrenalin. Odmerki teh zdravil se določijo samo na podlagi doseženega učinka.

Dodatno tekočino je treba dajati zelo previdno, ker se lahko pojavi preobremenitev srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci kalcijevih kanalčkov, derivati dihidropiridina, oznaka ATC: C08CA05.

Nifedipin je kalcijev antagonist, ki zavira vstop kalcija v celice srčne mišice, gladkih mišic koronarnih arterij in perifernih kapilar. Nifedipin širi koronarne arterije in zmanjšuje njihov mišični tonus ter tako povečuje preskrbo s kisikom. Sočasno zmanjšuje periferni upor ("afterload") ter tako razbremenjuje srce. Z zmanjšanjem dela srca zmanjša potrebo po kisiku. Visok krvni tlak se normalizira zaradi razširitve sistemskih arterij in arteriol ter zmanjšanja perifernega upora.

Predvsem na začetku zdravljenja se lahko povečata srčni utrip in minutni volumen srca zaradi aktiviranja baroreceptorskega refleksa. Po daljšem zdravljenju z nifedipinom pa se srčni utrip in minutni volumen srca vrmeta na vrednosti, kakršne so bile pred zdravljenjem.

Pediatrična populacija

Na voljo je malo podatkov o primerjavi različnih odmerkov različnih formulacij nifedipina z drugimi antihipertenzivi pri zdravljenju akutne hipertenzije in dolgotrajne hipertenzije. Antihipertenzivni učinki nifedipina so bili dokazani, priporočila za odmerjanje, dolgoročna varnost in učinek na srčnožilni sistem pa niso znani.

Na voljo ni farmacevtskih oblik primernih za odmerjanje pri pediatrični populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nifedipin se skoraj popolnoma absorbira po 5 do 10 minutah. Največjo serumsko koncentracijo po večkratnem jemanju doseže po 5,0 (\pm 2,7) urah. Biološka uporabnost je 91 %. Pri jemanju med jedjo prej doseže največjo serumsko koncentracijo. Serumsko koncentracija je večja kot pri jemanju na prazen želodec, medtem ko biološka uporabnost ostane nespremenjena. Enakomerno koncentracijo na koncu intervala odmerjanja ("trough levels") doseže že po prvem odmerku.

Porazdelitev

94 % do 99 % nifedipina se veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumine. Vezava na beljakovine je manjša pri bolnikih z ledvičnim odpovedovanjem, bolnikih na hemodializi, bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem in ishemično boleznijo srca. Nifedipin in njegovi presnovki se ne kopičijo v tkivih.

Presnova

Nifedipin se v jetrih skoraj popolnoma presnavlja prek citokroma P450, izoencima CYP3A4. Presnovki so farmakološko neaktivni. Presnavljanje je pri bolnikih z okvarjenim jetrnim delovanjem nekoliko upočasnjeno.

Izločanje

80 % presnovkov se izloča s sečem, preostanek pa z blatom. Samo majhna količina nespremenjenega nifedipina se izloči s sečem. Razpolovna doba izločanja je 14,9 (\pm 6) ur, nekoliko daljša je lahko pri bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

Preiskave so potekale na različnih živalih. Raziskave na miših, podganah in zajcih so pokazale majhno intraperitonealno, subkutano in peroralno akutno toksičnost. Zaznali niso nobene značilne občutljivosti: peroralna LD₅₀ za miši je bila od 421 mg/kg do 572 mg/kg, za podgane od 950 mg/kg do 1078 mg/kg, za zajce od 250 mg/kg do 500 mg/kg, za mačke pa 100 mg/kg. Toksični simptomi so bili

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

hitro in popolnoma reverzibilni pri preživelih živalih. Med samci in samicami niso bile ugotovljene nobene večje razlike.

Subakutna, subkronična in kronična peroralna toksičnost

Raziskave pri podganah so pokazale majhno toksičnost velikih odmerkov nifedipina. Ocenili so, da je odmerek brez toksičnih učinkov (razen povečanih vrednosti fosfolipidov v srcu in jetrih, odvisnih od odmerka v subkronični raziskavi), enak 75-kratnem zdravilnem odmerku za ljudi. Edino za odmerke po 400 mg/kg na dan in po 800 mg/kg na dan (1200 HTD) so nedvomno ugotovili, da so toksični.

Teratogenost, mutagenost, karcinogenost

Pri podganah in zajcih je nifedipin učinkoval teratogeno. Embriotoksično, placentotoksično in fetotoksično delovanje nifedipina so ugotavljali pri podganah, miših, zajcih in opicah. Ti učinki so se pojavljali pri odmerkih, ki so bili 3,5 do 42 krat večji od največjega priporočenega odmerka za ljudi (120 mg na dan).

Vse obsežne raziskave mutagenosti (Amesov test) so bile negativne.

V dolgotrajnih kliničnih izkušnjah z nifedipinom ni bilo znakov za karcinogenost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

mikrokristalna celuloza (E460)
 uprašena celuloza (E460)
 laktoza monohidrat
 hipromeloza (E464)
 magnezijev stearat (E572)
 brezvodni koloidni silicijev dioksid (E551)

Obloga tablete

hipromeloza (E464)
 makrogol 6000
 makrogol 400
 rdeči železov oksid (E172)
 titanov dioksid (E171)
 smukec (E553b)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

5 let

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1.3.1	Nifedipine
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pretisni omot (Al-folija, PVC/PVDC rdeča folija): 30 tablet s podaljšanim sproščanjem po (3 pretisni omoti po 10 tablet), v škatli.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00422/003

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 27. 11. 1992

Datum zadnjega podaljšanja: 11. 11. 2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25. 10. 2016