

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Adalat Oros 30 mg depottabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 30 mg nifedipin.

Hjälpämnen: 1 tablett á 30 mg innehåller natriumklorid motsvarande 9,4 mg natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

3 LÄKEMEDELSFORM

Depottablett

Depottabletter 30 mg: Runda, konvexa, rosa med laserhål på en sida, märkta Adalat 30, diameter 9,1 mm

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stabil angina pectoris.
Hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Dosering

Dosen avpassas individuellt. Adalat Oros depottablett ges en gång per dag. Tabletterna måste sväljas hela tillsammans med vätska och får ej krossas, tuggas eller delas. Tabletterna kan tas oberoende av måltid. Grapefruktjuice bör undvikas i samband med intag av tabletterna (se 4.5 Interaktioner).

Angina pectoris

Initial dos är 30 mg en gång dagligen. Vid monoterapi kan dosen successivt ökas till en maximaldos på 60 mg en gång dagligen. I kombination med beta-receptorblockerare kan dosen Adalat Oros ökas från initialt 30 mg till maximalt 90 mg en gång dagligen.

Hypertoni

Behandlingen kan inledas med 30 mg en gång dagligen, och vanlig underhållsdos är 30 mg en gång dagligen. Dosen kan vid behov höjas till 60 mg en gång dagligen. Om tillfredsställande terapivar ej uppnåtts inom 4-6 veckor med initial dos rekommenderas doshöjning eller tillägg av annat blodtryckssänkande läkemedel.

Särskilda patientgrupper:

Pediatrik population: Effekt och säkerhet av Adalat Oros hos barn under 18 år har inte fastställts. Den information om användning av nifedipin vid hypertoni som för närvarande är tillgänglig finns beskriven i avsnitt 5.1.

Äldre patienter: Dosjustering av Adalat Oros hos äldre över 65 år är inte nödvändig, baserat på farmakokinetiska data.

Patienter med nedsatt leverfunktion: Bör ges med försiktighet. Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör blodtrycket kontrolleras noggrant och vid behov kan dosreduktion vara nödvändig (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Patienter med nedsatt njurfunktion: Ingen dosjustering är nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion (se 5.2 Farmakokinetiska uppgifter).

Adalat Oros depottabletter är ett osmotiskt system som består av en kärna omgiven av ett hölje (med en laserborrad öppning). Tablettkärnan har två lager. Det ena innehåller nifedipin i en hydrofil polymer, det andra innehåller natriumklorid och en polymer med osmotiska egenskaper (expansionslager). Tablethöljet fungerar som ett semipermeabelt membran, vilket tillåter passage av vatten. Under mag-tarmtransporten sväller expansionslagret och pumpar kontinuerligt och med jämn hastighet ut nifedipin genom öppningen i tablethöljet. Efter en inledande vätningsperiod om ca 2 timmar frisätts nifedipin, genom en öppning i tablethöljet, med en konstant hastighet under ca 17 timmar. Frisättningen påverkas inte av gastrointestinalt pH eller motilitet. Höljet förblir intakt under den gastrointestinala passagen och elimineras med faeces.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1, se även 4.4.
- Obehandlad hjärtinsufficiens.
- Akut hjärtinfarkt. Nifedipin skall inte användas under de första 8 dagarna efter infarkten. Adalat ska inte användas vid kardiovaskulär chock.
- Nifedipin ska inte användas i kombination med rifampicin eftersom det är möjligt att effektiva plasmanivåer av nifedipin inte uppnås på grund av enzymhämmning (se avsnitt 4.5).
- Adalat Oros skall inte användas hos patienter med Kocks blåsa (ileostomi efter proktokolektomi).
- Graviditet (före vecka 20) och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Försiktighet tillråds hos patienter med mycket lågt blodtryck (svår hypotoni med systoliskt tryck < 90 mm Hg), vid manifest hjärtsvikt och grav aortastenosis. I likhet med andra kärlaktiva substanser kan nifedipin ge angina pectoris-attacker i början av behandlingen. Detta är mycket sällsynt. Enstaka fall av hjärtinfarkt har beskrivits i samband med nifedipinbehandling. Det har inte varit möjligt att säkerställa om behandlingen eller det naturliga förloppet hos bakomliggande sjukdom orsakat infarkten.

Nifedipin skall inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med nifedipin. Nifedipin bör reserveras för kvinnor med svår hypertoni som inte svarar på standardbehandling (se avsnitt 4.6).

Nifedipin rekommenderas inte för användning under amning eftersom nifedipin har rapporterats utsöndras i bröstmjolk hos människa och effekten av oral absorption av små mängder nifedipin inte är känd (se avsnitt 4.6).

Noggrann kontroll av blodtrycket är nödvändigt, även då nifedipin administreras tillsammans med intravenöst magnesiumsulfat, på grund av risken för kraftigt blodtrycksfall som kan skada både modern och fostret.

Hos patienter med nedsatt leverfunktion bör blodtrycket kontrolleras noggrant och dosminskning kan bli nödvändig. Det finns inga farmakokinetiska data i patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

I likhet med andra olösliga depotformuleringar bör försiktighet iakttagas vid intag av Adalat Oros hos patienter med tidigare svår gastrointestinal förträngning eftersom obstruktiva symtom kan förekomma. Onormalt kort transporttid genom mag-tarmkanalen kan leda till att tablettens hela innehåll inte hinner frisättas. Detta kan inträffa vid kroniska diarrétillstånd (t ex Mb Crohn, ulcerös kolit). Besoarer kan förekomma i mycket sällsynta fall och kan kräva kirurgiskt ingrepp.

Enstaka fall av tarmobstruktiva symtom har beskrivits hos patienter utan tidigare kända gastrointestinala störningar.

Om röntgenbilder tas med bariumkontrast kan Adalat Oros ge falska positiva fynd (fyllnadsdefekter som kan tolkas som polyp).

Nifedipin metaboliseras via cytokrom P450 3A4-systemet. Läkemedel som hämmar eller inducerar detta enzymssystem kan därför ändra *första passage*-metabolismen och/eller systemiskt clearance av nifedipin (se avsnitt 4.5).

Läkemedel som är hämmare av cytokrom P450 3A4-systemet och därför kan ge upphov till ökade plasmakoncentrationer av nifedipin, är t.ex.:

- makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin)
- anti-HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir)
- azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)
- de antidepressiva medlen nefazodon och fluoxetin
- kinupristin/dalfopristin
- valproinsyra
- cimetidin

Vid samtidig användning av dessa läkemedel bör blodtrycket kontrolleras. Om nödvändigt kan en minskning av nifedipin-dosen övervägas.

Samtidig användning av nifedipin och läkemedel som är inducerare av cytokrom P450 3A4 kan leda till kraftig sänkning av nifedipins plasmakoncentrationer och stor risk för utebliven effekt.

För användning hos särskilda patientgrupper se avsnitt 4.2.

Detta läkemedel innehåller 9,4 mg natrium.: . Ökning av dagsdosen till 120 mg nifedipin resulterar i ett intag av upp till 37,6 mg natrium. Detta motsvarar 1,88 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar nifedipin:

Nifedipin metaboliseras av enzymsystemet cytokrom P450 3A4, som är lokaliserat både i tarmmukosa och i levern. Läkemedel som hämmar eller inducerar detta enzym kan därför förändra *första passage*-metabolismen (efter oral administrering) eller clearance av nifedipin (se avsnitt 4.4).

Såväl omfattningen som durationen av interaktioner ska beaktas då nifedipin administreras tillsammans med följande läkemedel:

Cytokrom P450-inducerare

Rifampicin

Rifampicin inducerar CYP3A4 kraftigt. Vid samtidig administrering av rifampicin reduceras nifedipins biotillgänglighet kraftigt och därmed försvagas effekten. Vid samtidig administrering med rifampicin minskade nifedipins exponering i genomsnitt med 97%. Användning av nifedipin i kombination med rifampicin är därför kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

Vid samtidig administrering av följande svaga till måttliga hämmare av CYP 3A4 skall blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av nifedipin-dosen övervägas.

Antiepileptika som inducerar cytokrom P450 3A4-systemet, såsom fenytoin, karbamazepin och fenobarbital

Fenytoin inducerar cytokrom P450 3A4-systemet. Vid samtidig administrering med fenytoin minskar biotillgängligheten av nifedipin med 73 % och därmed försvagas effekten. När bägge läkemedlen ges samtidigt, bör det kliniska svaret av nifedipin följas och vid behov bör en ökning av nifedipindosen övervägas. Om nifedipin-dosen höjs under samtidig administrering av bägge läkemedlen bör en sänkning av nifedipin-dosen övervägas då behandling med fenytoin avslutas.

Inga studier har utförts för att undersöka möjligheten för interaktion mellan nifedipin och karbamazepin eller fenobarbital. Eftersom bägge läkemedlen har visats minska plasmakoncentrationen av den strukturellt liknande kalciumantagonisten nimodipin på grund av enzyminduktion, kan en minskning av plasmakoncentrationen av nifedipin och därmed minskad effekt inte uteslutas.

Johannesört

Vid samtidig administrering med johannesört, en CYP3A4 inducerare, skall det kliniska svaret av nifedipin följas och vid behov bör nifedipindosen ökas. Om behandlingen med johannesört avslutas bör det kliniska svaret av nifedipin följas och vid behov bör nifedipindosen sänkas.

Cytokrom P450-hämmare

Samtidig användning av nifedipin och läkemedel som är hämmare av cytokrom P450 3A4 kan leda till kraftig ökning av nifedipins plasmakoncentration och effekt. Om samtidig behandling med sådana läkemedel är nödvändig bör blodtrycket följas och dosen sänkas vid behov. Kombination med potenta CYP 3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, atazanavir, nelfinavir, klaritromycin, telitromycin, nefazodon) skall undvikas. Kombination med moderata CYP 3A4-hämmare (t.ex. fluconazol, erytromycin, diltiazem, verapamil, aprepitant) bör ske med försiktighet.

Makrolidantibiotika (t.ex. erytromycin)

Inga interaktionsstudier med nifedipin och makrolidantibiotika har utförts. Vissa makrolidantibiotika hämmar CYP 3A4-medierad metabolism av andra läkemedel. Möjligheten för en ökning av plasmakoncentrationen av nifedipin vid samtidig administrering av bägge läkemedlen kan därför inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Azitromycin, som är strukturellt liknande makrolidantibiotika har inte någon hämmande effekt på CYP 3A4.

Anti-HIV proteashämmare (t.ex. ritonavir)

Det har ännu inte genomförts någon klinisk studie för att undersöka möjligheten för läkemedelsinteraktion mellan nifedipin och vissa anti-HIV proteashämmare. Läkemedel i denna grupp är kända för att hämma CYP 3A4-systemet. Dessutom har läkemedel i denna grupp visats hämma CYP 3A4-medierad metabolism av nifedipin *in vitro*. Vid samtidig administrering med nifedipin kan en väsentlig ökning av plasmakoncentrationen av nifedipin på grund av minskad *första passage*-metabolism och minskad elimination inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Azolantimykotika (t.ex. ketokonazol)

Det har ännu inte genomförts någon interaktionsstudie för att undersöka möjligheten för läkemedelsinteraktion mellan nifedipin och vissa azolantimykotika. Läkemedel i denna grupp är kända för att hämma CYP 3A4-systemet. Vid oral administrering tillsammans med nifedipin kan en väsentlig ökning av den systemiska biotillgängligheten av nifedipin på grund av minskad *första passage*-metabolism inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Fluoxetin

Det har ännu inte genomförts någon klinisk studie för att undersöka möjligheten för interaktion mellan nifedipin och fluoxetin. Fluoxetin har visats hämma CYP3A4-medierad metabolism av nifedipin *in vitro*. En ökning av plasmakoncentrationen av nifedipin vid samtidig administrering av bägge läkemedlen kan därför inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Nefazodon

Det har ännu inte genomförts någon klinisk studie för att undersöka möjligheten för interaktion mellan nifedipin och nefazodon. Nefazodon är känt för att hämma CYP3A4-medierad metabolism av andra läkemedel. En ökning av plasmakoncentrationen av nifedipin vid samtidig administrering av bägge läkemedlen kan därför inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Kinupristin/dalfopristin

Samtidig administrering av kinupristin/dalfopristin och nifedipin medförde en 44% ökning av plasmakoncentrationen av nifedipin (se avsnitt 4.4).

Valproinsyra

Inga interaktionsstudier har utförts avseende möjligheten för en interaktion mellan nifedipin och valproinsyra. Eftersom valproinsyra har visats öka plasmakoncentrationen av den strukturellt liknande kalciumantagonisten nimodipin på grund av enzymhämmning, kan en ökning av plasmakoncentrationen av nifedipin och därmed ökad effekt inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Cimetidin

På grund av dess hämning av cytokrom P450 3A4 ökar cimetidin plasmakoncentrationen av nifedipin och kan förhöja den antihypertensiva effekten (se avsnitt 4.4). Vid samtidig administrering av H₂-antagonisten cimetidin ökade plasmakoncentrationen av nifedipin med 100%. Kombinationen ska användas med försiktighet och nifedipindosen kan behöva sänkas.

Ytterligare studier

Cisaprid

Samtidig administrering av cisaprid och nifedipin kan leda till ökade plasmakoncentrationer av nifedipin.

Diltiazem

Diltiazem ökar plasmakoncentrationen av nifedipin med ca 50%.

Nifedipins effekt på andra läkemedel:

Blodtryckssänkande läkemedel

Nifedipin kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av andra, samtidigt administrerade antihypertensiva medel såsom:

- diuretika
- betablockerare
- ACE-hämmare
- Angiotensin II (AT-II) receptorantagonister
- andra kalciumantagonister
- alfa-adrenerga blockerare
- PDE5-hämmare
- alfametyldopa

När nifedipin ges samtidigt med betablockerare bör patienten följas noggrant eftersom kombinationen i enstaka fall kan leda till en försämring av patientens hjärtsvikt.

Digoxin

Samtidig administrering av nifedipin och digoxin kan leda till minskad clearance av digoxin och därmed en ökning av plasmakoncentrationerna av digoxin. Patienten bör därför som en försiktighetsåtgärd kontrolleras med avseende på symptom på överdosering av digoxin, och om nödvändigt bör glykosid-dosen sänkas med hänsyn tagen till plasmakoncentrationen av digoxin.

Kinidin

När nifedipin och kinidin givits samtidigt har i enstaka fall sänkta plasmakoncentrationer av kinidin eller, efter utsättning av nifedipin, kraftigt ökade plasmakoncentrationer av kinidin observerats. Därför rekommenderas monitorering av plasmakoncentrationen av kinidin och vid behov en justering av kinidindosen när nifedipin ges samtidigt eller utsätts. Det finns

publikationer om ökade plasmakoncentrationer av nifedipin vid samtidig administrering av bägge läkemedlen, men också publikationer där ingen förändring av farmakokinetiken för nifedipin observerats. Blodtrycket bör därför följas noggrant om kinidin ges under pågående behandling med nifedipin. Vid behov bör nifedipindosen minskas.

Takrolimus

Takrolimus metaboliseras via cytokrom P450 3A4. Data som nyligen publicerats antyder att den dos av takrolimus som ges samtidigt med nifedipin kan behöva reduceras i individuella fall. Vid samtidig administrering av båda läkemedlen bör plasmakoncentrationerna av takrolimus följas och vid behov bör en sänkning av takrolimusdosen övervägas.

Interaktioner med föda

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4. Administrering av nifedipin i kombination med grapefruktjuice kan leda till förhöjda plasmanivåer och förlängd effekt av nifedipin på grund av nedsatt *första passage*-metabolism eller reducerat clearance. Till följd av detta kan den blodtryckssänkande effekten öka. Efter regelbundet intag av grapefruktjuice kan denna effekt kvarstå i åtminstone 3 dygn.

Intag av grapefrukt eller grapefruktjuice ska därför undvikas vid behandling med nifedipin (se avsnitt 4.2).

Andra former av interaktioner

Nifedipin kan förorsaka falskt ökade spektrofotometriska värden för vaniljmandelsyra. Mätning med HPLC är dock opåverkad.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nifedipin är kontraindicerat under graviditet före vecka 20.

Nifedipin skall inte användas under graviditet om inte kvinnans kliniska tillstånd kräver behandling med nifedipin. Nifedipin bör reserveras för kvinnor med svår hypertoni som inte svarar på standardbehandling (se avsnitt 4.4).

Välkontrollerade studier hos gravida kvinnor saknas. Tillgänglig information är otillräcklig för att kunna utesluta biverkningar med påverkan på ofödda och nyfödda barn.

I djurstudier har nifedipin visat embryotoxiska, fetotoxiska och teratogena effekter (se avsnitt 5.3).

Klinisk erfarenhet har inte identifierat någon specifik prenatal risk. Även om en ökning av perinatal asfyxi, kejsarsnitt, prematuritet och intrauterin tillväxthämning har rapporterats. Det är oklart om dessa rapporter beror den underliggande hypertoni, behandlingen av den eller på någon specifik läkemedelseffekt. Efter vecka 20 under graviditeten bör därför Adalat Oros ges endast på strikt indikation och sedan moderns behov noga vägts mot riskerna för fostret.

Akut lungödem har observerats när kalciumantagonister, bland annat nifedipin, har använts som tokolytika under graviditet (se avsnitt 4.8), särskilt i fall av multipel graviditet (tvillingar eller fler), tillsammans med intravenös dosering och/eller samtidig användning av beta-2-agonister.

Amning

Nifedipin utsöndras i modersmjölken. Nifedipinkoncentrationen i mjölken är närapå jämförbar med moderns serumkoncentration. Efter administrering av beredningsformer med omedelbar frisättning bör 3-4 timmar förflöta före amning eller pumpning för att minska spädbarnets exponering för nifedipin (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

I enstaka fall av *in vitro*-fertilisering har kalciumantagonister som nifedipine förknippats med reversibla biokemiska förändringar av spermatozoernas främre del, vilket kan leda till nedsatt spermiefunktion. Hos män som vid upprepade tillfällen misslyckas med att bli fäder med hjälp av *in vitro*-fertilisering, och där annan förklaring saknas, bör kalciumantagonister som nifedipin övervägas som en möjlig orsak.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Reaktioner på läkemedlet, som kan variera i intensitet från person till person, kan påverka förmågan att köra bil eller utföra precisionsbetonat arbete (se avsnitt 4.8). Detta gäller framför allt då behandling inleds, vid byte av läkemedel och i kombination med alkohol.

4.8 Biverkningar

Nedan listas biverkningar som baseras på placebokontrollerade studier med nifedipin, sorterade efter CIOMS III frekvenskategorier (klinisk prövningsdatabas: nifedipin n=2 661; placebo n=1 486, status: 22 februari 2006 och ACTION studien: nifedipin n= 3 825; placebo n=3 840):

Biverkningar listade under ”Vanliga” observerades i en frekvens under 3% med undantag av ödem (9,9%) och huvudvärk (3,9%).

Frekvensen av biverkningar som rapporterats med produkter innehållande nifedipin summeras i nedanstående tabell. Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad. Frekvensen definieras som vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). Biverkningar som endast observerats under pågående säkerhetsuppföljning efter lansering, och för vilka en frekvens inte kan beräknas, anges under ”Ingen känd frekvens”.

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Agranulocytos Leukopeni
Immunsystemet		Allergisk reaktion Allergiskt ödem/ angioödem (inkl. larynxödem som kan vara livshotande)	Pruritus Urtikaria Utslag	Anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition				Hyperglykemi
Psykiska störningar		Ångestreaktioner Sömnrubbingar		

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vertigo Migrän Yrsel Tremor	Par-/Dyestesiesier	Hypoestesi Somnolens
Ögon		Synrubbningar		Smärta i ögat
Hjärtat		Takykardi Palpitationer		Bröstmärta (angina pectoris)
Blodkärl	Ödem (inkl. perifert ödem)Vasodilata tion	Hypotension Synkope		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Näsblödning Nästappa		Dyspné Lungödem*
Magtarmkanalen	Förstoppning	Gastrointestinal/ buksmärta Illamående Dyspepsi Flatulens Muntorrhet	Gingival hyperplasi	Besoar Dysfagi Tarmobstruktion Tarmsår Kräkningar Gastroesofagal sfinktersufficiens
Lever och gallvägar		Övergående förhöjning av leverenzymmer		Ikterus
Hud och subkutan vävnad		Erytem		Toxisk epidermal nekrolys Fotosensitiv allergisk reaktion Palpabel purpura
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramper Ledsvullnad		Artralgi Myalgi
Njurar och urinvägar		Polyuri Dysuri		
Reproduktionsorgan och bröstkörtel		Erektill dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sjukdomskänsla	Ospecifik smärta Frossbrytningar		

*Fall har rapporterats vid användning som tokolytika under graviditet (se avsnitt 4.6)

Hos dialyspatienter med mycket svår hypertension och hypovolemi kan signifikant hypotension uppstå som följd av vasodilatation.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Följande symtom ses vid allvarlig överdosering med nifedipin: Medvetandesänkning, koma, blodtrycksfall, takykardi/bradykardi, hyperglykemi, metabolisk acidosis, hypoxi, kardiogen chock med pulmonellt ödem.

Behandling av överdosering: Viktigast är att eliminera den aktiva substansen och återställa ett stabilt kardiovaskulärt tillstånd. Efter oralt intag är ventrikeltömning indicerat, om nödvändigt i kombination med tunntarmssköljning.

Vid intoxikation med nifedipinberedningar med fördröjd frisättning såsom Adalat Oros, är det viktigt att eliminationen blir så fullständig som möjligt, inkluderande tunntarmen, för att förhindra absorption av aktiv substans som annars är oundviklig.

Nifedipin är inte dialyserbart, så hemodialys fyller ingen funktion, men plasmaferes rekommenderas (hög plasmaproteinbindning, relativt liten distributionsvolym).

Vid bradyarytmier kan symptomatisk behandling med beta-sympatomimetika ges. Vid livshotande bradykardi bör temporär pacemaker övervägas.

Vid hypotension pga kardiogen chock och arteriell vasodilatation ges kalcium (10-20 ml 10%-ig kalciumglukonat långsamt intravenöst, upprepas vid behov). Som följd av detta kan serumkalcium nå den övre gränsen för normalvärdet eller lätt förhöjda nivåer. Om tillförsel av kalcium resulterar i otillräcklig höjning av blodtrycket kan vasokonstriktiva sympatomimetika som dopamin eller noradrenalin ges i tillägg. Doseringen av dessa bestäms uteslutande av vilken effekt som uppnås.

Ytterligare vätska eller volym måste administreras med försiktighet på grund av risken för överbelastning av hjärtat.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonist, ATC-kod: C08CA05

Den verksamma substansen i Adalat Oros, dihydropyridinderivatet nifedipin, är en kalciumantagonist med effekt vid hypertoni och stabil angina pectoris.

Verkningsmekanismen för nifedipin är en selektiv hämning av flödet av kalciumjoner genom påverkan på särskilda kalciumkanaler (spänningsberoende kanaler av L-typ) i cellmembranet. Nifedipin är relativt kärlektiv med betydligt mindre effekt på hjärtmuskulatur än glatt muskulatur i blodkärl. Nifedipin har ingen direkteffekt på hjärtats kontraktilitet, konduktivitet eller på retledningssystemet i kliniskt använda doser.

Kalciumantagonister är lipidneutrala. Kalciumjonen är väsentlig för insulinfrisättningen. Behandling med nifedipin kan teoretiskt påverka glukosmetabolismen på ett ogynnsamt sätt. I enstaka fall kan detta ha klinisk relevans.

Antihypertensiv effekt: Nifedipin minskar tonus i den glatta muskulaturen i arteriole, vilket medför en minskning av det perifera kärlmotståndet och därmed en sänkning av det arteriella blodtrycket. Långtidsbehandling med nifedipin ger en kvarstående sänkning av den totala perifera resistensen utan påverkan på hjärtfrekvens och minutvolym både i vila (liggande och sittande ställning) och vid arbete. Normala fysiologiska funktioner i stående ställning och vid arbete påverkas inte. Full terapeutisk effekt uppnås efter ca 4-6 veckors behandling. Effektdurationen är minst 24 timmar. Adalat Oros ger en effektiv blodtryckssänkning som följer det normala blodtryckets dygnsvariation.

Regress av vänsterkammarrhypertrofi ses vid långtidsbehandling med Adalat Oros. Nifedipin har en natriuretisk och diuretisk, men ej kaliuretisk effekt. Den tubulära återresorptionen av natrium och vatten minskar vilket kan förklara frånvaron av salt- och vattenretention. Nifedipin ökar njurgenomblödningen och den glomerulära filtrationshastigheten både vid normal och nedsatt njurfunktion. Uppgift om nifedipin påverkar hjärt-kärlsjukdomarnas morbiditet/mortalitet saknas. Adalat Oros kan användas som monoterapi eller i kombination med annan blodtryckssänkande behandling, som t ex beta-receptorblockerare, diuretika och ACE-hämmare.

Antianginös effekt: Nifedipin dilaterar koronarkärlen vilket resulterar i en förbättrad myokardgenomblödning och ökad syretillförsel. Hjärtats arbete avlastas genom en markant reduktion av det perifera arteriella motståndet (reduktion av afterload). Detta medför ett minskat syrebehov i myokardiet. Förekommande spasm i koronarkärlen och i perifera kärl dämpas. God effekt har även observerats vid andra typer av angina, som t ex Prinzmetal's variantangina. I början av behandlingen kan man få en övergående reflektorisk ökning av hjärtfrekvensen; påverkan minskar under långtidsbehandling. Adalat Oros ger en mindre påverkan på hjärtfrekvensen än kapslarna och tablettorna. Effektdurationen är minst 24 timmar.

I INSIGHT-studien randomiserades 6321 hypertensiva patienter med ytterligare minst en kardiovaskulär riskfaktor till Adalat Oros eller kombinationen hydroklortiazid/amilorid. Vid ett blodtryck överstigande 140/90 rekommenderades doshöjning eller tilläggsbehandling med betablockerare eller ACE-hämmare. Uppföljningstiden var 3-4,8 år. Studien indikerar att hypertoni behandling initierad med Adalat Oros och med tillägg av betablockerare eller ACE-hämmare vid behov inte påverkar kardiovaskulära komplikationer negativt jämfört med diuretika.

I ACTION-studien, en multicenter, randomiserad, placebokontrollerad dubbelblind studie med en uppföljningstid av 5 år, involverades 7665 patienter med stabil angina pectoris med standardbehandling. Effekterna av nifedipin vs placebo på kliniska resultat undersöktes. Den primära effektvariabeln (total mortalitet oavsett dödsorsak, akut hjärtinfarkt, refraktär angina, ny manifest hjärtsvikt, invalidiserande stroke och perifer revaskularisering) skilde sig inte mellan patienter som behandlades med Adalat Oros (n=3825) och patienter som fick placebo (n=3840) (p=0,54).

I en i förväg definierad subgruppsanalys som inkluderade 3997 patienter med angina pectoris och hypertoni vid studiens början gav Adalat Oros en signifikant 13% minskning av den primära effektvariabeln.

Adalat Oros har visat sig säkert eftersom den primära effektvariabeln för säkerhet (total mortalitet oavsett dödsorsak, akut hjärtsvikt och invalidiserande stroke) var liknande i båda behandlingsgrupperna (p=0,86).

Adalat Oros hade en positiv effekt på två av de tre i förväg definierade sekundära variablerna. Den totala mortaliteten, större kardiovaskulära händelser, revaskularisering och koronarangiografi minskade med 11% (p=0,0012), varvid den huvudsakliga orsaken var det uttalat minskade behovet av koronarangiografi. I nifedipingruppen uppträdde 150 koronarangiografier färre som första händelse än i placebogruppen. Samtliga vaskulära händelser minskade med 9% (p=0,027), där den huvudsakliga orsaken var minskat behov av perkutant genomförd kranskärlsintervention och bypassoperation. Totalt var det 89 färre ingrepp som första händelser i nifedipingruppen jämfört med placebo. Utfallet av den tredje sekundära effektvariabeln ”större kardiovaskulär händelse” visade ingen skillnad i de två behandlingsgrupperna (p=0,26).

Pediatrik population

Det finns begränsad information avseende jämförelser mellan nifedipin och andra antihypertensiva läkemedel, både vad gäller akut hypertoni och kronisk hypertoni med olika beredningsformer och olika dosering.

Antihypertensiv effekt av nifedipin har påvisats, men doseringsrekommendationer, säkerhet vid långtidsbehandling och effekt på kardiovaskulära händelser har ännu ej dokumenterats. Beredningsformer för barn saknas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Samtidigt födointag fördröjer, men minskar inte tillgängligheten.

Den biologiska tillgängligheten är 35-55%. Beredningsformen medför en konstant frisättning av nifedipin, och en plåtå i plasmakoncentrationen fås efter ca 6-12 timmars frisättning (1:a dosen). Steady state uppnås efter 3:e dosen. Denna nivå förblir konstant med minimala fluktuationer mellan topp- och dalvärden under fortsatt behandling.

Distribution

Ca 95% av nifedipin är proteinbundet. Distributionshalveringstiden efter intravenös administrering är 5-6 minuter.

Metabolism

Efter oral administrering metaboliseras nifedipin i tarmväggen och i levern, främst via oxidativa processer. Nifedipin metaboliseras via cytokrom P450 3A4-systemet. Metaboliterna har ingen farmakodynamisk aktivitet.

Nifedipin utsöndras som metaboliter huvudsakligen via njurarna, och till 5-15% via gallan i faeces. I urinen återfinns endast spårmängder (<0,1%) av oförändrad substans.

Elimination

Den terminala halveringstiden för konventionella beredningar av nifedipin är 1,7-3,4 timmar (nifedipin kapslar). Detta är av samma storleksordning som den terminala halveringstiden efter intravenös tillförsel. Halveringstiden efter tillförsel av depotberedningen beror av frisättning och absorption från depotberedningen snarare än att återspegla nifedipins egen halveringstid.

Vid nedsatt njurfunktion ses inga väsentliga skillnader jämfört med friska försökspersoner.

I en studie i patienter med milt (Child Pugh A) eller måttligt (Child Pugh B) nedsatt leverfunktion sågs en 2-faldig respektive 4,5-faldig ökning av exponeringen av nifedipin (baserat på obundna plasmakoncentrationer) jämfört med patienter med normal leverfunktion. Clearance minskade och halveringstiden var förlängd. Farmakokinetiken för nifedipin har inte undersökts hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende endos- och flerdostotoxicitet, gentoxicitet och karcinogen potential.

Reproduktionstoxicitet

Nifedipin har visat sig orsaka teratogena effekter hos råtta, mus och kanin, inkluderande digital anomali, extremitetsmissbildning, gomspalt, kluvet bröstben och revbensmissbildning. Digital anomali och extremitetsmissbildning kan vara ett resultat av hämmad uterin genomblödning, men har också observerats hos djur som behandlats med nifedipin endast efter organogenesperioden. Nifedipin har satts i samband med olika embryotoxiska, placenta-toxiska och fetotoxiska effekter, inklusive hämmad fostertillväxt (råtta, mus, kanin), små placentor och outvecklade korionvilli (apa), embryonal och fetal död (råtta, mus, kanin) och förlängd dräktighet/ nedsatt neonatal överlevnad (råtta; ej utvärderat hos andra djurslag). Samtliga doser associerade med de teratogena, embryotoxiska eller fetotoxiska effekterna hos djur var toxiska för modern och flera gånger högre än rekommenderad human maximaldos.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Järnoxid (E 172), magnesiumstearat, natriumklorid, hypromellos, cellulosaacetat, polyetylglykol, polyetylenoxid, hydroxipropylcellulosa, titandioxid (E 171) och propylenglykol.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

PP/ aluminiumblistor: 4 år

PVC/ PVDC/ aluminiumblistor: 3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PP/ aluminiumblistor eller PVC/ PVDC/ aluminiumblistor:

Depottabletter 30 mg:

Tryckförpackning 28 st och 98 st, endosförpackning 49 st (49x1).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AB

Box 606

SE-169 26 Solna

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

11805

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1993-04-29/ 2007-06-30

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-04-09