

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nifedipine Sandoz retard 30, tabletten met gereguleerde afgifte 30 mg
Nifedipine Sandoz retard 60, tabletten met gereguleerde afgifte 60 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet met gereguleerde afgifte 30 mg resp. 60 mg nifedipine.

Hulpstof met bekend effect: lactose.

Nifedipine Sandoz retard 30 bevat 15 mg lactose (als monohydraat) per tablet.

Nifedipine Sandoz retard 60 bevat 30 mg lactose (als monohydraat) per tablet.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronisch stabiele angina pectoris, bij wie β -receptorblokkerende stoffen onvoldoende werkzaam zijn of gecontraïndiceerd zijn (inspanningsangina).

Lichte tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient zoveel mogelijk op de individuele behoefte van de patiënt te worden afgestemd. Afhankelijk van het klinische beeld dient de standaarddosering geleidelijk te worden opgebouwd.

Bij patiënten met verminderde leverfunctie kan zorgvuldige controle, en in ernstige gevallen verlaging van de dosis, noodzakelijk zijn.

De volgende doseringen worden aanbevolen voor volwassenen:

Voor chronisch stabiele angina pectoris (inspanningsangina):

Eén tablet Nifedipine Sandoz retard 30 of 60 (1 x 30 resp. 60 mg nifedipine) eenmaal daags.

Voor lichte tot matige essentiële hypertensie:

Eén tablet Nifedipine Sandoz retard 30 of 60 (1 x 30 resp. 60 mg nifedipine) eenmaal daags.

De behandeling dient te worden gestart met 30 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de ernst van de ziekte en de reactie van de patiënt kan de dosering stapsgewijs worden verhoogd tot 120 mg eenmaal daags.

De tabletten mogen niet worden gekauwd of doorgebroken! De tabletten kunnen het beste 's morgens met wat drinken worden ingenomen (geen grapefruitsap; zie ook rubriek 4.5 'Interacties met andere

geneesmiddelen en andere vormen van interactie'). De behandelend arts bepaalt de duur van de behandeling.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nifedipine bij kinderen die jonger zijn dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens over het gebruik van nifedipine bij hypertensie worden beschreven in rubriek 5.1.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypotensie
- Cardiovasculaire shock
- Nifedipine Sandoz retard mag niet worden gebruikt door patiënten met een Kock pouch (ileostomie na proctoco-lectomie).
- Gebruik van rifampicine omdat er geen efficiënte nifedipineplasma'spiegels bereikt kunnen worden vanwege enzyminductie (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een zeer lage bloeddruk (ernstige hypotensie met een systolische bloeddruk van minder dan 90 mmHg), in geval van manifest hartfalen en in geval van ernstige aortastenose.

In uitzonderingsgevallen kan nifedipine aanleiding geven tot ernstige angina pectoris-achtige klachten, waarschijnlijk ten gevolge van een snelle resorptie en een te abrupte bloeddrukdaling. Wanneer dit het geval is, dient de behandelend arts hiervan onmiddellijk in kennis te worden gesteld en de behandeling hiermee te worden gestaakt.

Voorzichtigheid is geboden in gevallen van manifeste decompensatio cordis en in het geval van ernstige aortastenose. Nifedipine kan een bestaande decompensatio cordis verergeren bij

- patiënten met een obstructie van het outflow traject bij wie een toename van de gradiënt kan optreden (bijv. aortastenose)
- patiënten met een rechts decompensatio cordis bij wie in sommige gevallen een afname van cardiale output met toename van vochtretentie kan optreden.

Er wordt gewaarschuwd voor het gebruik van nifedipine bij patiënten met (dreigende) ischemie van de vingers en/of tenen, omdat mogelijk een verslechtering kan optreden door een verminderde doorbloeding als gevolg van een verlaging van de perfusiedruk.

Nifedipine dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nifedipine vereist. Nifedipine dient gereserveerd te worden voor vrouwen met ernstige hypertensie die niet reageren op standaard therapie (zie rubriek 4.6).

Nauwgezette controle van de bloeddruk moet uitgevoerd worden, ook bij toediening van nifedipine met intraveneus magnesiumsulfaat vanwege het mogelijk optreden van zeer sterke bloeddrukdaling die zowel de moeder als het kind zou kunnen schaden.

Nifedipine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de periode van borstvoeding omdat van nifedipine bekend is dat het in de moedermelk bij de mens wordt uitgescheiden en de effecten van orale absorptie van kleine hoeveelheden nifedipine niet bekend zijn (zie rubriek 4.6).

Bij patiënten met diarree kan de verblijftijd van de tablet in het maagdarmkanaal en daarmee de werkingsduur zijn verminderd.

Aangezien bij patiënten met een bestaande, ernstige, gastro-intestinale vernauwing symptomen van obstructie kunnen optreden, dient nifedipine retard niet aan deze patiënten te worden voorgeschreven. Bezoars kunnen voorkomen in zeer zeldzame gevallen. Het kan zijn dat voor verwijdering hiervan chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is.

Symptomen van obstructie zijn ook enkele malen beschreven bij patiënten bij wie gastro-intestinale vernauwing niet is waargenomen.

Bij röntgenonderzoek met bariumsulfaat kan Nifedipine Sandoz retard fout-positieve uitkomsten geven (onvolledige vulling kan bijvoorbeeld worden geïnterpreteerd als een poliep).

Bij patiënten met verminderde leverfunctie is zorgvuldige controle en, in ernstige gevallen, een dosisreductie noodzakelijk.

Nifedipine wordt door het cytochroom P450 3A4 enzymstelsel gemetaboliseerd. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit enzym remmen of induceren, kunnen daardoor het First-pass-metabolisme of de eliminatie van nifedipine wijzigen (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelen die zwakke tot matige remmers van het cytochroom P450 3A4 systeem zijn, en daardoor kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van nifedipine, zijn bijvoorbeeld:

- macrolide antibiotica (zoals erytromycine),
- anti-HIV proteaseremmers (zoals ritonavir),
- azol-antimycotica (zoals ketoconazol),
- de antidepressiva nefazodon en fluoxetine,
- quinupristin / dalfopristin,
- valproïnezuur,
- cimetidine.

Bij gezamenlijke toediening van deze geneesmiddelen, dient de bloeddruk te worden bewaakt en, zo nodig moet een verlaging van de nifedipine-dosis overwogen worden.

Voor gebruik bij bijzondere populaties zie rubriek 4.2.

In vitro fertilisatie

In enkele gevallen van *in vitro* fertilisatie is verband gelegd tussen het gebruik van calciumantagonisten, met name nifedipine, en reversibele biochemische veranderingen in het kopgedeelte van spermatozoën, resulterend in verminderd functioneren van het sperma. Wanneer het zaad van een man bij herhaling niet in staat was tot bevruchting bij *in vitro* fertilisatie en er geen andere verklaring kan worden gevonden, kan de oorzaak mogelijk bij nifedipine worden gevonden.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die nifedipine beïnvloeden:

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via cytochroom P450 3A4 (CYP450 3A4), dat in de darmmucosa en de lever aanwezig is. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit enzym remmen of stimuleren kunnen daardoor de het first-pass effect (na orale toediening) of de eliminatie van nifedipine veranderen (zie rubriek 4.4).

Zowel de mate, als de duur, van de interacties moeten in overweging genomen worden bij het toedienen van nifedipine samen met de volgende geneesmiddelen:

Rifampicine

Rifampicine geeft een sterke inductie van CYP450 3A4. Bij toepassing in combinatie met rifampicine wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine duidelijk verlaagd (verlaging van AUC met 95%) en daarmee de werkzaamheid verminderd. Gelijktijdig gebruik van nifedipine met rifampicine is daarom gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij toepassing in combinatie met de volgende zwakke tot gematigde remmers van het cytochroom P450 3A4-systeem moet de bloeddruk gecontroleerd worden en, indien nodig, dosisverlaging van nifedipine overwogen worden.

Macrolide antibiotica (zoals erytromycine)

Er is geen onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en macrolide antibiotica. Van bepaalde macrolide-antibiotica is bekend dat zij het cytochroom P450 3A4 gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen remmen. Daarom kan de mogelijkheid van een nifedipineplasmaconcentratietoename bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Azitromycine, hoewel structureel verwant aan de klasse van macrolide antibiotica, is uitgezonderd van CYP3A4-remming.

Anti-HIV proteaseremmers (zoals ritonavir)

Er is nog geen klinisch onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en bepaalde anti-HIV proteaseremmers. Het is bekend dat geneesmiddelen van deze klasse het cytochroom P450 3A4 systeem remmen. Bovendien is aangetoond dat geneesmiddelen van deze klasse *in vitro* het via CYP450 3A4 verlopende metabolisme van nifedipine remmen. Indien deze stoffen samen met nifedipine worden toegediend, kan een substantiële verhoging van de biologische beschikbaarheid van nifedipine, vanwege een verminderd First-pass metabolisme en verminderde eliminatie, niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Azol-antimycotica (zoals ketoconazol)

Er is geen formele interactiestudie gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en bepaalde azol-antimycotica. Het is bekend dat geneesmiddelen van deze klasse het cytochroom P450 3A4 systeem remmen. Bij gelijktijdige orale inname met nifedipine, kan een substantiële verhoging van de biologische beschikbaarheid van nifedipine, vanwege een verminderd First-pass metabolisme niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Fluoxetine

Er is geen klinisch onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en fluoxetine. Het is aangetoond dat fluoxetine *in vitro* het via CYP450 3A4 verlopende metabolisme van nifedipine remt. Daarom kan een toename van nifedipineplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Nefazodon

Er is geen klinisch onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en nefazodon. Het is bekend dat nefazodon het via CYP450 3A4 verlopende metabolisme van andere

geneesmiddelen remt. Daarom kan een toename van nifedipineplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet uitgesloten worden (*zie rubriek 4.4*).

Quinupristin / Dalfopristin

Gelijktijdige toediening van quinupristin / dalfopristin en nifedipine kan leiden tot verhoogde nifedipine-plasmaconcentraties (C_{max} -stijging met 33% t.o.v. placebo is gemeld) (*zie rubriek 4.4*). Bij gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen dient de bloeddruk te worden bewaakt en, zo nodig, de nifedipinedosis te worden verlaagd.

Diltiazem

Diltiazem vermindert de klaring van nifedipine. Bij gelijktijdig gebruik moet extra worden opgelet. Verlaging van de nifedipinedosis kan worden overwogen.

Valproïnezuur

Er zijn geen formele studies verricht om de mogelijke interactie tussen nifedipine en valproïnezuur te onderzoeken. Omdat is aangetoond dat valproïnezuur de plasmaconcentraties van de structureel verwante calciumkanaal blokker nimodipine verhoogt door enzymremming, kan een toename van de nifedipineplasmaconcentraties en dus ook een toename van de werkzaamheid niet uitgesloten worden (*zie rubriek 4.4*).

Cimetidine

Door remming van cytochroom P450 3A4 verhoogt cimetidine de plasmaconcentratie van nifedipine en kan het antihypertensieve effect van nifedipine worden versterkt (*zie rubriek 4.4*).

Overige studies

Cisapride

Gelijktijdige toediening van cisapride en nifedipine kan leiden tot verhoogde nifedipine-plasmaconcentraties. Bij gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen dient de bloeddruk te worden bewaakt en, zo nodig, de nifedipinedosis te worden verlaagd.

Cytochroom P450 inducerende anti-epileptica, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital

Fenytoïne induceert het cytochroom P450 3A4 systeem. Bij gelijktijdige toediening met fenytoïne, wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine verlaagd (verlaging van AUC met ongeveer 70%) en daarmee de werkzaamheid verzwakt. Als beide geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden, moet de klinische reactie op nifedipine gevolgd worden en, indien nodig, een verhoging van de nifedipinedosering overwogen worden. Indien tijdens gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen de nifedipinedosis wordt verhoogd, moet een verlaging van de nifedipinedosis overwogen worden als de behandeling met fenytoïne gestopt wordt.

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de mogelijke interactie tussen nifedipine en carbamazepine en fenobarbital te onderzoeken. Omdat is aangetoond dat beide geneesmiddelen de plasmaconcentraties van de structureel verwante calciumkanaal blokker nimodipine verlagen door enzymremming, kan een afname van de nifedipineplasmaconcentraties en dus ook een afname van de werkzaamheid niet uitgesloten worden.

Effecten van nifedipine op andere geneesmiddelen:

Bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Nifedipine kan de bloeddrukverlagende werking van gelijktijdig toegediende antihypertensiva verhogen, zoals van:

- diuretica
- β -blokkers

- ACE-remmers
- AT-1-antagonisten
- andere calciumantagonisten
- α -blokkers
- PDE-5-remmers
- α -methyldopa

Als nifedipine simultaan wordt toegediend met β -blokkers, moet de patiënt zorgvuldig gevolgd worden omdat ook bekend is dat verergering van decompensatio cordis in geïsoleerde gevallen kan optreden.

Digoxine

De gelijktijdige toediening van nifedipine en digoxine kan resulteren in verlaagde digoxineklaring met als gevolg verhoging van de digoxineplasmaconcentraties. De patiënt moet daarom als voorzorgsmaatregel gecontroleerd worden op symptomen van digoxine-overdosering en, indien nodig, moet de glycosidedosering verlaagd worden, rekening houdend met de digoxineplasmaconcentraties.

Kinidine

Als nifedipine en kinidine gelijktijdig werden toegediend, werd een verlaging van kinidine-, of na stoppen met nifedipine, een aanmerkelijke toename van de kinidineplasmaconcentraties waargenomen in individuele gevallen. Daarom wordt, bij extra toediening of het staken van nifedipine, controle van de kinidineplasmaconcentratie en, indien nodig, aanpassing van de kinidinedosis aanbevolen. Sommige auteurs meldden verhoogde nifedipineplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen, terwijl anderen geen verandering in de farmacokinetiek van nifedipine waarnamen.

Indien kinidine wordt toegevoegd aan een bestaande therapie met nifedipine, dient de bloeddruk nauwkeurig te worden bewaakt. Zo nodig dient de nifedipinedosis te worden verlaagd.

Diureticum

Wanneer nifedipine aan een diuretische therapie wordt toegevoegd, kan tijdelijk een versterkt saluretisch effect optreden en een pre-existente hypokaliëmie worden versterkt.

Intraveneus magnesiumsulfaat

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen indien nifedipine gelijktijdig toegediend wordt met intraveneus magnesiumsulfaat. In afzonderlijke gevallen van gelijktijdig gebruik is neuromusculaire blokkade waargenomen.

Tacrolimus

Van tacrolimus is aangetoond dat metabolisatie via cytochroom P450 3A4 verloopt. Recent gepubliceerde gegevens geven aan dat bij gelijktijdige toediening met nifedipine de dosering van tacrolimus in individuele gevallen lager kan zijn. Bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen dienen de tacrolimusplasmaconcentraties te worden gevolgd en, indien nodig, een verlaging van de tacrolimusdosis te worden overwogen.

Interacties met voedsel:

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt het cytochroom P450 3A4. Gelijktijdig gebruik van nifedipine met grapefruitsap heeft zo een verhoogde plasmaconcentratie en verlengde werking van nifedipine tot gevolg vanwege een verminderd first-pass metabolisme of verlaagde eliminatie. Hierdoor kan de bloeddrukverlagende werking worden versterkt. Bij regelmatig drinken van grapefruitsap kan dit effect nog tenminste drie dagen aanhouden na de laatste nuttiging van grapefruitsap.

Inname van grapefruit / grapefruitsap tijdens een behandeling met nifedipine wordt daarom afgeraden.

Geneesmiddelen die geen invloed hebben op nifedipine retard of die niet worden beïnvloed door nifedipine retard

Gelijktijdige toediening van nifedipine met 100 mg acetylsalicylzuur, benazepril, candesartan cilexetil, doxazosine, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidine, rosiglitazon of triamteren/hydrochlorothiazide heeft geen effect op de farmacokinetiek van nifedipine.

Nifedipine in combinatie gegeven met 100 mg acetylsalicylzuur heeft geen invloed op het effect van 100 mg acetylsalicylzuur op de plaatjes aggregatie en bloedingstijd.

Bij gelijktijdige toediening heeft nifedipine geen effect op de farmacokinetiek van candesartan cilexetil, cerivastatine en irbesartan.

Andere vormen van interactie:

Nifedipine kan aanleiding geven tot vals-verhoogde spectrofotometrische waarden van vanillylamandelzuur in de urine. Bij de HPLC-bepaling treedt geen interactie op.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nifedipine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nifedipine noodzakelijk maakt. Nifedipine dient gereserveerd te zijn voor vrouwen met ernstige hypertensie die niet reageren op de standaardbehandeling (zie rubriek 4.4).

Acuut longoedeem is waargenomen als calciumantagonisten, waaronder nifedipine, gebruikt werden als een tocolytisch middel tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.8), vooral in gevallen van meerlingzwangerschap (tweelingen of meer), bij intraveneuze toediening en/of gelijktijdig gebruik van bèta-2 agonisten.

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen uitgevoerd. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om bijwerkingen op de foetus en de pasgeborene uit te sluiten.

In onderzoek bij dieren is embryotoxiciteit, fetotoxiciteit en teratogeniteit aangetoond.

Uit de klinisch beschikbare gegevens is geen specifiek prenataal risico gebleken. Een toename in perinatale asfyxie, keizersnedes alsmede prematuriteit en intrauterine groeivertraging zijn echter gerapporteerd. Het is niet bekend of deze meldingen te wijten zijn aan de onderliggende hypertensie, haar behandeling of aan een specifiek geneesmiddeleffect.

Borstvoeding

Nifedipine gaat over in de moedermelk. De nifedipineconcentratie in de moedermelk is bijna vergelijkbaar met de serumconcentratie bij de moeder. Bij formuleringen met directe afgifte wordt geadviseerd borstvoeding uit te stellen of te kolven 3 tot 4 uur na inname van nifedipine om de blootstelling van de zuigeling aan nifedipine te verlagen (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

In enkele gevallen van *in-vitro* fertilisatie zijn calciumantagonisten als nifedipine geassocieerd met reversibele biochemische veranderingen in het 'hoofd-gedeelte' van de spermatozoën waardoor verminderde spermafunctie optreedt.

Bij mannen die bij herhaling niet in staat bleken om bij *in-vitro* fertilisatie een eikel te bevruchten, en bij wie geen andere verklaring gevonden kan worden, kunnen calciumantagonisten als nifedipine als mogelijke oorzaak in beschouwing worden genomen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Bij patiënten, waarbij duizeligheid, hoofdpijn, moeheid of misselijkheid optreden, kan het reactievermogen nadelig worden beïnvloed. Dit geldt in versterkte mate bij het begin van de behandeling, bij verandering van medicatie en bij gelijktijdig alcoholgebruik.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder zijn de bijwerkingen (adverse drug reactions) weergegeven afkomstig uit placebo-gecontroleerde studies met nifedipine gerangschikt naar CIOMS III frequentie categorieën (clinical trial database: n = 2.661 voor nifedipine, n = 1.468 voor placebo; status: 22 februari 2006 en de ACTION-studie: n = 3.825 voor nifedipine; n = 3.840 voor placebo):

bijwerkingen vermeld onder “vaak” zijn waargenomen met een frequentie lager dan 3% met uitzondering van oedeem (9,9%) en hoofdpijn (3,9%).

De frequenties van bijwerkingen gemeld bij nifedipinebevattende producten worden aangegeven in onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$). Bijwerkingen die alleen tijdens post-marketing-surveillance zijn waargenomen en die waarvoor geen frequentie kon worden geschat, worden weergegeven als “niet bekend”.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose Leukopenie Purpura
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie Allergisch oedeem/ angio-oedeem (incl. larynxoedeem ¹)	Pruritus Urticaria Huiduitslag	Anafylactische/ anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen		Angstreacties Slaapstoornissen		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyperglykemie Gewichtsverlies
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo Migraine Duizeligheid Tremor Slapeloosheid Nervositeit	Par-/dysesthesiën	Hypoesthesie Somnolentie
Oogaandoeningen		Visusstoornissen	Oogstoornis	Oogpijn Wazig zien
Hartaandoeningen		Tachycardie Palpitaties	Cardiovasculaire stoornissen	Pijn op de borst (angina pectoris)
Bloedvataandoeningen	Oedeem Perifeer oedeem	Hypotensie Orthostatische hypotensie		

	Vasodilatatie	Syncope		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neusbloeding Neusverstopping		Dyspneu, Longoedeem ²
Maagdarmstelselaandoeningen	Obstipatie	Maagdarm- en buikpijn Misselijkheid Dyspepsie Flatulentie Droge mond	Gingivahyperplasie Anorexia Oprissing Maagdarmstoornis gingivitis	Bezoar Dysfagie Darmobstructie Darmzweer Oesofagitis Tandvleesafwijkingen Braken Insufficiëntie van de onderste slokdarmsfincter
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande toename van leverenzymen	Gamma-GT verhoging Afwijking in leverfunctietest	Geelzucht SGPT-verhoging
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem	Maculopapulaire huiduitslag Pyodermie Transpireren Vesiculobulleuze uitslag	Dermatitis exfoliativa Toxische epidermale necrose Fotosensitiviteit (allergische reactie) Palpabele purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Beenkrampen Spierkrampen Gewrichtszwelling	Gewrichtsafwijking	Artralgie Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Nocturie Polyurie Dysurie	Frequentie van urineren	
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornis		Gynaecomastie Menorragie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onwel voelen Asthenie	Pijn Niet-specifieke pijn Pijn in de benen Rillingen Malaise	Pijn op de borst onder het borstbeen Koorts	

¹ = kan levensbedreigend zijn

² = gevallen zijn gemeld bij gebruik als tocolytisch middel tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Bij dialysepatiënten met maligne hypertensie en hypovolemie kan een duidelijke daling van de bloeddruk optreden als gevolg van vasodilatatie.

4.9 Overdosering

Symptomen

De volgende symptomen zijn waargenomen bij gevallen van ernstige nifedipine-intoxicaties:

Misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn tot bewusteloosheid, bloeddrukdaling, hartritmestoornissen (tachycardie, bradycardie), hyperglykemie, metabole acidose, hypoxie,

cardiogene shock met longoedeem. Atrioventriculaire geleidingsstoornissen kunnen alleen worden verwacht bij heel hoge doseringen van nifedipine.

Behandeling

Met betrekking tot de behandeling hebben eliminatie van nifedipine en herstel van een stabiele cardiovasculaire toestand prioriteit.

Na orale inname is grondige maagspoeling aangewezen, indien nodig gecombineerd met doorspoelen van de dunne darm.

Vooraf bij intoxicatie met producten met gereguleerde afgifte (nifedipine retard) dient de eliminatie zo volledig mogelijk te zijn, ook uit de dunne darm, om de anders onvermijdelijke absorptie van het werkzame bestanddeel te voorkomen.

Hemodialyse heeft geen zin, omdat nifedipine zich niet laat dialyseren, maar plasmaferese is aan te bevelen (hoge plasma-eiwitbinding, relatief klein verdelingsvolume).

Bradycardiën kunnen symptomatisch worden behandeld met beta-sympathicomimetica. Bij levensbedreigende bradycardie kan tijdelijk aanbrengen van een pacemaker aanbevolen zijn.

Hypotensie ten gevolge van cardiogene shock en arteriële vasodilatatie kan worden behandeld met calcium (10-20 ml calciumgluconaat 10% langzaam i.v. toe te dienen en indien nodig herhalen). Als resultaat kan het serum-calcium de bovengrens van de normaalwaarde bereiken of overschrijden. Wanneer de effecten onvoldoende zijn, kan de behandeling worden voortgezet op geleide van ECG met aanvullende beta-sympathicomimetica (bijv. 0,2 mg isoprenaline langzaam i.v.; indien nodig als continu infuus met 5 µg/min). Wanneer onvoldoende bloeddrukstijging wordt bereikt met calcium en isoprenaline, worden additioneel vaatvernauwende sympathicomimetica, zoals dopamine of noradrenaline toegediend. De dosering van deze stoffen wordt enkel en alleen bepaald door het bereikte effect.

Aanvullen van het volume dient met zorg te worden uitgevoerd vanwege gevaar van overbelasting van het hart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumantagonisten; ATC-code: C08CA05.

Nifedipine is een calciumantagonist en heeft een spasmolytisch effect op de vaatwand van met name de coronair-arteriën, waardoor het zuurstofaanbod aan de hartspier verbetert. Als arteriële vaatverwijder verlaagt nifedipine de perifere weerstand, waardoor de perifere doorbloeding verbetert en de belasting van het hart (afterload) vermindert. Hierdoor is nifedipine retard effectief bij angina pectoris en hypertensie.

In een klinische studie werd het effect van nifedipine retard tabletten met gereguleerde afgifte onderzocht op de cardiovasculaire en cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het primaire eindpunt was de combinatie van stroke, myocardinfarct incl. plotselinge dood, hartfalen en dood t.g.v. een andere cardiovasculaire oorzaak (composiet eindpunt).

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, prospectieve onderzoek werd uitgevoerd bij een doorsnee-populatie van patiënten met hypertensie, die naast een bloeddruk van 150/95 mm Hg of hoger of een

systolische bloeddruk ≥ 160 mm Hg tenminste nog één extra cardiovasculaire risicofactor hadden. In totaal werden 6321 patiënten (55-80 jaar) gedurende 3 tot 4,8 jaar behandeld met nifedipine retard of een standaard combinatie van diuretica (hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 5 mg). De resultaten laten zien dat nifedipine retard zowel een vergelijkbaar bloeddrukverlagend effect als een vergelijkbaar primair preventief effect heeft op bovengenoemd gecombineerd eindpunt. Separate analyse van de individuele eindpunten laat geringe verschillen in incidentie zien tussen de groep behandeld met nifedipine resp. met diuretica betreffende stroke (2,0% versus 2,3%), myocardinfarct (2,9% versus 2,7%) en dood t.g.v. een andere cardiovasculaire aandoening (0,4% versus 0,4%). De incidentie van hartfalen toont een verschil tussen beide behandelingen (0,9% versus 0,3%). Gezien de opzet van de studie kunnen aan de uitkomsten van de separate analyse geen vergaande conclusies worden verbonden. Verder was het aantal gerapporteerde symptomatische bijwerkingen in de groep behandeld met nifedipine hoger dan in de controle groep. Dit kon vooral worden toegeschreven aan een toegenomen incidentie van perifere oedemen. Het aantal ernstige bijwerkingen, alsmede het aantal gerapporteerde metabool gerelateerde bijwerkingen als hypokaliëmie, hyponatriëmie en hyperuremie was in de groep behandeld met nifedipine lager.

Pediatrische patiënten

Informatie over de vergelijking van nifedipine met andere antihypertensiva met verschillende formuleringen en in verschillende doseringen is beperkt beschikbaar voor zowel acute hypertensie als hypertensie op lange termijn. Het antihypertensieve effect van nifedipine is aangetoond maar doseringsaanbevelingen, veiligheid op lange termijn en invloed op het cardiovasculaire effect zijn niet vastgesteld. Pediatrische formuleringen ontbreken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

De galenische formulering van de nifedipine retard tabletten met gereguleerde afgifte is van dien aard, dat de werkzame stof over een periode van 16 tot 18 uur in een praktisch constante snelheid in de darm wordt afgegeven. Op grond hiervan kan worden volstaan met een éénmaal daagse dosering. De afgifte van nifedipine uit de nifedipine retard-vorm is het beste te vergelijken met een continue infusie: een nagenoeg constante afgiftesnelheid geeft een relatief constante concentratie van werkzame stof in het plasma zonder grote verschillen tussen maximale en minimale spiegels.

De nifedipine retard tabletten met gereguleerde afgifte vereisen evenwel, in tegenstelling tot een continue infusie, een zekere aanlooptijd (2-4 uur) voordat de werkzame stof kan ontsnappen uit de tablet. Verder ondergaat de werkzame stof, zoals bij alle orale toedieningen, een first pass-effect. Steady-state-concentraties worden reeds na inname van de tweede nifedipine retard-tablet met gereguleerde afgifte bereikt.

Het gelijktijdig gebruik van voedsel leidt niet tot wijziging van de biologische beschikbaarheid van nifedipine uit de nifedipine retard tablet met gereguleerde afgifte. Grapefruitsap vermindert het first pass effect op nifedipine bij gelijktijdig gebruik (zie ook rubriek 4.5 'Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie').

De farmacokinetiek van nifedipine in de vorm van de nifedipine retard tablet met gereguleerde afgifte is in het doseringsbereik van 30 mg tot 180 mg lineair, terwijl op basis van de biologische beschikbaarheid de nifedipine retard tablet met gereguleerde afgifte van 30 mg en 60 mg nifedipine als bio-equivalent beschouwd kunnen worden.

Aangezien is aangetoond dat de nifedipine retard tablet met gereguleerde afgifte bio-equivalent is met het nifedipinebevattende product Adalat OROS tablet met gereguleerde afgifte, is de nifedipine retard tablet met gereguleerde afgifte zonder meer uitwisselbaar met de Adalat OROS tablet met gereguleerde afgifte.

Distributie

Zowel nifedipine als de metabolieten er van, zijn in het plasma voor het grootste deel (92-98%) aan eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Nifedipine ondergaat een first-pass metabolisme door de lever van 30-40%.

Nifedipine wordt vrijwel geheel (> 90%) gemetaboliseerd; circa 70-80% wordt met de urine uitgescheiden.

De twee belangrijkste metabolieten zijn de pyridine-3-carbonzuur-metabooliet en een 2-hydroxymethyl-pyridine-3-carbonzuur-metabooliet of afhankelijk van de pH hiervan de lactonvorm. De metabolieten zijn farmacologisch inactief en niet toxisch.

Eliminatie

Na afgifte en absorptie van de laatste dosis neemt de plasmaconcentratie af met dezelfde eliminatiehalfwaardetijd als waargenomen bij orale formuleringen.

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd duidelijk verlengd en de totale klaring verlaagd. In ernstige gevallen kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Talk (E553b)
Povidon (E1201)
Lactose monohydraat
Carbomeer
Hypromellose (E464)
Colloïdaal siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E572)
Methacrylzuur copolymeer
Titaandioxide (E171)
Rood ijzeroxide (E172)
Macrogol

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.
De tabletten dienen vlak vóór het gebruik uit de verpakking te worden genomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen vouwdoosje met doordrukstrips bestaande uit: PVC/PVDC en aluminiumfolie.
Nifedipine Sandoz retard 30 en 60 zijn verkrijgbaar in tabletten met gereguleerde afgifte met resp. 30 en 60 mg nifedipine per tablet in verpakkingen à 28, 30, 60 en 90 tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Niet van toepassing.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
1315 RC Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 28944, Nifedipine retard Sandoz 30
RVG 28945, Nifedipine retard Sandoz 60

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 juni 2004
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024