

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Adalat 10 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 tablett innehåller 10 mg nifedipin

Hjälpämne: laktos

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELFORM

Tablett

Rosagrå, runda till konvexa, märkta med Bayerkors och A10, diameter 5,5 mm

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stabil angina pectoris.

Hypertoni.

Korttidsbehandling vid Mb. Raynaud, primär såväl som sekundär.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral användning.

Dosering

Dosen anpassas individuellt. Tabletterna sväljes hela tillsammans med vätska, oberoende av måltid. Tabletterna får ej delas eller krossas. Grapefruktjuice bör undvikas i samband med intag av tabletterna (se 4.5 Interaktioner).

Rekommenderat doseringsintervall för Adalat är ca 12 timmar men inte mindre än 4 timmar.

Angina pectoris: Lämplig startdos är 10 mg 2 gånger dagligen. Normal dosering är 1-2 tabletter (10-20 mg) 2 gånger dagligen.

Hypertoni: Lämplig startdos och vanlig underhållsdos är 10 mg 2 gånger dagligen. Dosen kan höjas stegvis upp till 40 mg 2 gånger dagligen. Om tillfredsställande terapivard ej uppnåtts efter ca 4-6 veckor med initialdos rekommenderas doshöjning eller tillägg av annat blodtryckssänkande medel.

Mb Raynaud: Ges främst till patienter med besvärande symtom när de förväntas exponeras för utlösande faktorer. Normal dosering är 10-20 mg 2 gånger dagligen. Försöksvis kan dosen ökas till 40 mg 2 gånger dagligen.

Särskilda patientgrupper:

Pediatrik population: Effekt och säkerhet av Adalat 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 (>65): Farmakokinetiken hos Adalat är förändrad hos äldre. Lägre underhållsdoser kan behövas (se avsnitt 5.2).

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: Baserat på farmakokinetiska uppgifter krävs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion.

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 skall inte användas vid kardiovaskulär chock.
- Nifedipin skall 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).
- 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 människor 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).

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.

Eftersom Adalat innehåller laktos, ska den inte användas av patienter med sällsynta ärftliga tillstånd som galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar nifedipin:

Nifedipin metaboliseras av enzymssystemet 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 kinindindosen 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-systemet. 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.

Vinblastin, vinkristin, vindesin och vinorelbin tycks metaboliseras av CYP3A4. Samtidig behandling med vinkristin och nifedipin ledde till att vinkristins halveringstid förlängdes fyrafaldigt.

Interaktioner med föda

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4-systemet. 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 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 förflyta 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 nifedipin 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 (inklusive larynxödem som kan vara livshotande)	Pruritus Urtikaria Utslag	Anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion
Metabolism och nutrition				Hyperglykemi
Psykiska störningar		Ångestreaktioner Sömnrubbingar		
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vertigo Migrän Yrsel Tremor	Par-/Dysestesier	Hypoestesi Somnolens
Ögon		Synrubbingar		Smärta i ögat
Hjärtat		Takykardi Palpitationer		Bröstmärta (angina pectoris)
Blodkärl	Ödem (inkl. perifert ödem) Vasodilatation	Hypotension Synkope		
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		Näsblödning Nästäppa		Dyspné Lungödem*

Organsystem (MedDRA)	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Magtarmkanalen	Förstoppning	Gastrointestinal/ buk- smärta Illamående Dyspepsi Flatulens Muntorrhet	Gingival hyperplasi	Kräkningar Gastroesofagal sfinkterinsufficiens
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		
Reproduktions- organ och bröstkörtel		Erektill dysfunktion		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administrerings- stället	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

Toxicitet: 60 mg till 3-åring gav efter ventrikeltömning lindrig till måttlig intoxikation. 100 mg till 12-åring gav efter ventrikeltömning lindrig intoxikation. 30 mg x 3 till åldring gav måttlig intoxikation. 210 mg och 900 mg till vuxna gav mycket allvarlig intoxikation.

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, 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 brady-arytmier kan symptomatisk behandling med β -sympatomimetika ges. Vid livshotande bradykardi bör temporär pacemaker övervägas.

Vid hypotension p.g.a. 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, dihydropyridinderivatet nifedipin, är en kalciumantagonist med effekt vid stabil angina pectoris, hypertoni och MB. Raynaud. 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 kärlelektiv med betydligt mindre effekt på hjärtmuskulatur än glatt muskulatur i blodkärl. Nifedipin har ingen direkt effekt 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 arteriolerna, 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) samt 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 12 timmar. Vid rekommenderad dosering ger Adalat en effektiv blodtryckssänkning under hela dygnet.

Regress av vänsterkammerhypertrofi ses vid långtidsbehandling med Adalat. 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 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.

Tid till insättande effekt är 1 timme och maximal effekt uppnås efter 2-3 timmar.

Effektdurationen är minst 12 timmar.

Adalat kan vid behov kombineras med beta-receptorblockerare och såväl kortverkande som långverkande nitropreparat.

Effekt vid Mb. Raynaud: Nifedipin förebygger och minskar digital vasospasm vilket leder till en reduktion av antalet attacker vid Mb. Raynaud (primär och sekundär).

Pediatrik population

Det finns begränsad information avseende jämförelser mellan nifedipin och andra antihypertensiva läkemedel, både vad gäller akut hyperton och kronisk hyperton 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

Den biologiska tillgängligheten är 40-60%. Maximal plasmakoncentration uppnås efter ca 2-4 timmar. Samtidigt intag av föda fördröjer absorptionen utan att reducera den. I plasma föreligger nifedipin i hög grad proteinbundet (92-98%), huvudsakligen till albumin.

Distributionsvolymen (baserat på 3-kompartiment-modell V_{ss}, intravenös administrering) är 0,6-1,2±0,5 l/kg kroppsvikt. Halveringstiden är 6-11 timmar (beroende på den

förlångsammade absorptionen). Nifedipin metaboliseras via cytokrom P450 3A4-systemet. Nifedipin metaboliseras så gott som fullständigt i levern till 3 inaktiva metaboliter. Metaboliterna utsöndras huvudsakligen via njurarna. Cirka 5-15% utsöndras via galla till faeces. Mindre än 0,1% nifedipin utsöndras i oförändrad form i urinen.

Nedsatt leverfunktion

I en studie i patienter med mild (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).

Äldre patienter

Begränsade data antyder att biotillgängligheten av nifedipin kan vara förhöjd hos äldre vid administrering av formulering med snabb frisättning såsom Adalat tabletter (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visade inte några särskilda risker för människa baserat på gängse studier avseende endos- och flerdostoxicitet, 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

Laktos, magnesiumstearat, hypromellos, mikrokristallin cellulosa, polysorbat, majsstärkelse, makrogol, titandioxid (E 171) och järnoxid (E 172),

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

5 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning 100 st, endosförpackning 98 st (98x1 st), 500 st glasburk

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

10266

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1985-10-04/2010-07-01

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2019-01-01