

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nifecard 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Nifecard 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 30 mg ali 60 mg nifedipina.

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 30 mg tableta vsebuje 61,8 mg laktoze.

Ena 60 mg tableta vsebuje 44,2 mg laktoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so oker-rumene, okrogle, bikonveksne z napisom »NDP 30« na eni strani.

60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so oker-rumene, okrogle, bikonveksne z napisom »NDP 60« na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nifecard je indicirano pri odraslih za zdravljenje:

- arterijske hipertenzije: kronični nadzor,
- koronarne bolezni: kronična stabilna angina pectoris, vazospazemska angina pectoris.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odmerjanje zdravila Nifecard je individualno. Priporočeni začetni odmerek je 30 ali 60 mg enkrat na dan. Odmerek se lahko povečuje v 7- do 14-dnevnih presledkih. Največji odmerek je 90 mg.

Zdravljenje z zdravilom Nifecard je treba ustavljati postopno, s počasnim zmanjševanjem odmerka.

Starejši bolniki

Farmakokinetika nifedipina je pri starejših bolnikih spremenjena, zato so lahko potrebni manjši vzdrževalni odmerki nifedipina kot pri mlajših bolnikih.

Bolniki z okvaro jeter

Pri tej skupini bolnikov je treba skrbno nadzorovati delovanje jeter, pri hudih primerih je potrebno tudi zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z okvaro ledvic

Prilagajanje odmerkov pri tej skupini bolnikov ni potrebno.

Bolniki s hudo cerebrovaskularno boleznijo

Te bolnike je treba zdraviti z manjšimi odmerki.

Bolniki s sladkorno boleznijo

Pri nekaterih bolnikih s sladkorno boleznijo, ki jemljejo nifedipin, bo morda potrebno prilagoditi antidiabetično zdravljenje. Pri bolnikih z možno hiperglikemijo je treba nifedipin dajati previdno.

Pediatrična populacija

Zaradi pomanjkanja podatkov o varnosti in učinkovitosti nifedipina, uporaba tega zdravila pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, ni priporočena.

Način uporabe

Tablete je treba zaužiti cele; ne sme se jih deliti, drobiti ali gristi. Zdravila Nifecard se ne sme jemati s sokom grenivke, lahko pa z vodo ali sokom pomaranče (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Nifedipina se ne sme uporabljati:

- pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na nifedipin ali katero koli pomožno snov zdravila (glejte poglavje 4.4),
- pri bolnikih v kardiovaskularnem ali kardiogenem šoku in pri bolnikih z akutnim miokardnim infarktom v prvih štirih tednih po akutnem dogodku,
- pri bolnikih z nestabilno angino pectoris,
- pri hemodinamično pomembni aortni stenozi,
- v kombinaciji z rifampicinom. Rifampicin močno inducira encimski sistem citokrom P450 3A4, zato nifedipin ne doseže učinkovite plazemske koncentracije (glejte poglavje 4.5).
- pri bolnikih s "Kock pouch" (ileostomijo po proktokolektomiji).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Nifedipin je treba uporabljati previdno pri bolnikih z zelo nizkim krvnim tlakom (huda hipotenzija s sistoličnim tlakom, nižjim kot 90 mmHg), manifestno srčno insuficienco in hudo aortno stenozo.

Pri bolnikih z manifestno srčno odpovedjo je treba zdravilo dajati previdno zaradi slabe sistolične funkcije levega prekata. Uporaba antagonistov kalcijevih kanalov pri bolnikih z iztisnim deležem levega prekata, ki je manj kot 30-odstoten, ni priporočena.

Nifedipina se ne sme uporabljati pri bolnikih z obstruktivsko kardiomiopatijo. Pri bolnikih s hujšo obstruktivsko koronarno boleznijo se lahko (čeprav redko) po zaužitju nifedipina pojavijo številnejši, hujši in daljši napadi angine pectoris. V tem primeru je treba zdravljenje z nifedipinom ustaviti.

Bolnike s hujšo okvaro jeter je treba skrbno nadzirati. V hujših primerih je treba zmanjšati odmerek nifedipina.

Zdravilo je treba dajati zelo previdno tudi bolnikom z maligno hipertenzijo in hipovolemijo, ki so na hemodializi, ker se lahko krvni tlak zaradi vazodilatacije preveč zniža.

Nifedipina se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje zahteva zdravljenje z nifedipinom. Nifedipin se uporablja pri ženskah s hudo hipertenzijo, pri katerih standardna terapija ni bila učinkovita (glejte poglavje 4.6).

Uporaba nifedipina med dojenjem ni priporočena. Poročali so o izločanju nifedipina v materino mleko in učinki peroralne absorpcije majhnih količin nifedipina niso znani (glejte poglavje 4.6).

Če je bil nifedipin apliciran sočasno z intravensko obliko magnezijevega sulfata, je treba skrbno spremljati krvni tlak zaradi možnosti prekomernega znižanja krvnega tlaka, kar bi bilo lahko nevarno za mater in plod.

Pri bolnikih s hudim zožanjem prebavnih poti je potrebna previdnost, saj lahko farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem povzroči simptome obstrukcije. V zelo redkih primerih se lahko pojavijo bezoarji, ki lahko zahtevajo kirurški poseg. O simptomih obstrukcije so poročali tudi bolniki brez diagnoze zoženja prebavnih poti.

Pri pregledu z X-žarki in barijevim kontrastom lahko pride do lažno pozitivnega učinka (npr. napake polnjenja razložene kot polipi).

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

Zdravila, ki so zaviralci encimskega sistema citokrom P450 3A4 in zato lahko zvečajo plazemske koncentracije nifedipina, so:

- makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)
- inhibitorji proteaz, ki se uporabljajo za zdravljenje HIV (npr. ritonavir),
- azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)
- antidepresiva nefazodon in fluoksetin
- kinupristin/dalfopristin
- valprojska kislina
- cimetidin.

Pri sočasni uporabi teh zdravil je treba spremljati krvni tlak in če je potrebno, zmanjšati odmerek nifedipina.

Glede uporabe zdravila Nifecard pri posebnih skupinah ljudi glejte poglavje 4.2.

Zdravilo Nifecard vsebuje laktozo in natrij

Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na tableto s podaljšanim sproščanjem, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na nifedipin

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

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

Rifampicin

Rifampicin močno inducira citokromski sistem P450 3A4. Pri sočasni uporabi z rifampicinom se biološka uporabnost nifedipina močno zmanjša, zato se zmanjša tudi njegova učinkovitost. Uporaba nifedipina skupaj z rifampicinom je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasni uporabi zdravil, ki so šibki do zmerni zaviralci encimskega sistema citokrom P450 3A4 in so navedeni v nadaljevanju, je treba spremljati krvni tlak in če je potrebno, zmanjšati odmerek nifedipina (glejte poglavje 4.2).

Makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin)

Študije o medsebojnem delovanju nifedipina in makrolidnih antibiotikov še niso bile izvedene. Znano pa je, da nekateri makrolidni antibiotiki zavirajo presnovo drugih učinkovin, ki se presnavljajo s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnosti zvečanja plazemske koncentracije nifedipina med sočasnim jemanjem eritromicina zato ni možno izključiti (glejte poglavje 4.4).

Čeprav azitromicin glede na strukturo spada k makrolidnim antibiotikom, ne vpliva na encimski sistem citokrom P450 3A4.

Zaviralci HIV proteaz (npr. ritonavir)

Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in zaviralcev HIV proteaz še ni. Znano pa je, da zdravila iz te skupine zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4. Zdravila iz te skupine zavirajo tudi *in vitro* presnovo nifedipina, ki se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4. Kadar se jih daje skupaj z nifedipinom, zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra in zmanjšane izločanja ni možno izključiti možnosti bistvenega zvečanja plazemske koncentracije nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Ciklosporin

Sočasna uporaba lahko povzroči zvišanje ravni nifedipina.

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in azolnih antimikotikov še ni. Znano pa je, da učinkovine iz te skupine zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4. Kadar se jih daje peroralno skupaj z nifedipinom, zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra ni možno izključiti možnosti bistvenega zvečanja sistemske biološke uporabnosti nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Fluoksetin

Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in fluoksetina še ni. Znano pa je, da fluoksetin *in vitro* zavira presnovo nifedipina preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnosti zvečanja plazemske koncentracije nifedipina med sočasnim jemanjem fluoksetina zato ni možno izključiti (glejte poglavje 4.4).

Nefazodon

Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in nefazodona še ni. Znano pa je, da nefazodon zavira presnovo drugih zdravil preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Možnosti zvečanja plazemske koncentracije nifedipina med sočasnim jemanjem nefazodona zato ni možno izključiti (glejte poglavje 4.4).

Kinupristin/dalfopristin

Sočasna uporaba kinupristina/dalfopristina in nifedipina lahko povzroči zvečanje plazemske

koncentracije nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Valprojska kislina

Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in valprojske kisline še ni. Znano pa je, da valprojska kislina zaradi zaviranja encimov zveča plazemsko koncentracijo zaviralca kalcijevih kanalčkov nimodipina, ki je po strukturi podoben nifedipinu. Zaradi tega ni možno izključiti možnosti zvečanja plazemske koncentracije nifedipina in s tem zvečanja njegove učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Cimetidin

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

Diltiazem

Diltiazem zmanjša očistek nifedipina. Po potrebi je treba znižati odmerek nifedipina.

Nadaljnje študije:

Cisaprid

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

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

Fenitoin inducira encimski sistem citokrom P450 3A4. Pri sočasnem jemanju fenitoina in nifedipina se biološka uporabnost nifedipina zmanjša, zato se zmanjša tudi njegova učinkovitost. Pri sočasnem dajanju obeh zdravil je treba zato spremljati klinični odgovor na nifedipin in po potrebi zvečati njegov odmerek. Če se odmerek nifedipina zveča zaradi sočasne uporabe obeh zdravil, je treba po koncu zdravljenja s fenitoinom odmerek nifedipina, če je potrebno, zmanjšati.

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

Fentanil

Sočasna uporaba nifedipina in fentanila lahko povzroči hudo hipotenzijo, zato je priporočljivo za najmanj 36 ur pred anestezijo s fentanilom zdravljenje z nifedipinom prekiniti (če je to mogoče).

Učinki nifedipina na druga zdravila:

Antihipertenzivi

Nifedipin lahko zveča antihipertenzivne učinke sočasno vzetih antihipertenzivnih zdravil, kot so:

- diuretiki
- zaviralci adrenergičnih receptorjev beta,
- zaviralci ACE
- zaviralci receptorjev angiotenzina 1 (AT1)
- drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa
- zaviralci PDE5

- α -metildopa.

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

Nitrati

Kadar dajemo nifedipin sočasno z nitrati, je treba upoštevati njihovo sinergistično delovanje.

Digoksin

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

Kinidin

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

Med sočasnim zdravljenjem z nifedipinom in kinidinom je treba redno meriti krvni tlak. Odmerek nifedipina se lahko po potrebi zmanjša.

Takrolimus

Takrolimus se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4. Po zadnjih objavljenih podatkih se lahko v nekaterih primerih med sočasnim dajanjem nifedipina in takrolimusa zmanjša odmerek zadnjega. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin je treba spremljati plazemske koncentracije takrolimusa in po potrebi zmanjšati njegov odmerek.

Teofilin

Pri sočasni uporabi obeh zdravil nifedipin zviša raven teofilina v krvi.

Zdravila, za katera se je izkazalo, da ne vplivajo na nifedipin oz. nifedipin ne vpliva nanje:

Sočasna uporaba nifedipina in acetilsalicilne kisline, benazeprila, cileksetilkandesartanata, debrisoqvina, doksazosina, irbesartana, omeprazola, orlistata, pantoprazola, ranitidina, rosiglitazona in kombinacije triamteren/hidroklorotiazid ne vpliva na farmakokinetiko nifedipina.

Interakcije zdravil in hrane:

Grenivkin sok

Grenivkin sok zavira encimski sistem citokrom P450 3A4. Zaradi zmanjšanega učinka prvega prehoda skozi jetra ali zmanjšanega očistka se pri jemanju nifedipina z grenivkinim sokom zveča plazemska koncentracija nifedipina in podaljša njegovo delovanje. Posledično se lahko zveča njegov antihipertenzijski učinek. Če bolnik redno pije grenivkin sok, lahko ta učinek traja vsaj še 3 dni po zadnjem zaužitju grenivkinega soka.

Med jemanjem nifedipina se je treba izogibati uživanju grenivk/grenivkinega soka (glejte poglavje 4.2).

Druge oblike interakcij:

Nifedipin lahko lažno zveča spektrofotometrične vrednosti vanililmandljeve kisline v urinu, ne vpliva pa na meritve s HPLC.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nifedipin se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje z nifedipinom. Nifedipin se lahko uporablja samo pri ženskah s hudo hipertenzijo, ki so neodzivne na standardno terapijo (glejte poglavje 4.4).

Pri uporabi zaviralcev kalcijevih kanalčkov, med drugimi tudi nifedipina, kot tokolitičnega sredstva med nosečnostjo, so poročali o akutnem pljučnem edemu (glejte poglavje 4.8), predvsem v primerih večplodne nosečnosti (dvojčki ali več otrok), pri intravenski uporabi in/ali sočasni uporabi beta-2 agonistov.

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah še ni. Razpoložljive informacije ne zadostujejo za izključitev škodljivih učinkov zdravila na nerojenega in novorojenega otroka.

Študije na živalih so pokazale embriotoksične, fetotoksične in teratogene učinke (glejte poglavje 5.3).

Klinični podatki, ki so na voljo, ne kažejo na specifično prenatalno tveganje. Kljub temu so poročali o pogostejši perinatalni asfiksiji, porodu s carskim rezom, kot tudi o nerazvitosti in zaostalosti v intrauterini rasti. Ni znano, če so o teh stanjih poročali zaradi hipertenzije v anamnezi, zdravljenja hipertenzije ali določenega učinka zdravila.

Dojenje

Nifedipin se izloča v materino mleko. Koncentracija nifedipina v mleku je skoraj primerljiva s koncentracijo v materinem serumu. Pri oblikah s takojšnjim sproščanjem se materam priporoča, da 3 do 4 ure po zaužitju zdravila ne dojijo ali iztiskajo mleka, da bi zmanjšali izpostavljenost dojenčka nifedipinu (glejte poglavje 4.4).

Plodnost

V osamljenih primerih *in vitro* oploditev so zaviralce kalcijevih kanalčkov, med katere sodi tudi nifedipin, povezali z reverzibilnimi biokemičnimi spremembami glav semenčic, ki lahko povzročijo okvaro funkcije semenčic. Kadar pri moškem ni jasnega vzroka za večkratno neuspešno oploditev *in vitro* in kadar ni možno najti druge razlage, je lahko možen vzrok uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov, npr. nifedipina.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Reakcije na zdravilo, ki se po intenzivnosti razlikujejo od posameznika do posameznika, lahko vplivajo na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji (glejte poglavje 4.8). To velja še posebej na začetku zdravljenja, po zamenjavi zdravila in pri in pri sočasni uporabi z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v s placebom nadzorovanih študijah z nifedipinom, so razvrščeni po kategorijah pogostnosti CIOMS III in so navedeni v nadaljevanju (podatkovna baza kliničnih preskušanj: nifedipin: n = 2.661, placebo: n = 1.486; status: 22.02.2006; študija ACTION: nifedipin: n = 3.825, placebo: n = 3.840).

Neželeni učinki, ki so navedeni kot »pogosti«, so bili opaženi s pogostnostjo manjšo od 3 %, z izjemo edema (9,9 %) in glavobola (3,9 %).

Pogostnost neželenih učinkov, ki so jih opazili pri uporabi zdravil, ki vsebujejo nifedipin, je navedena v preglednici spodaj.

Neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost je opredeljena kot:

Pogosti:	≥ 1/100 do < 1/10
Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000

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

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza, levkopenija
Bolezni imunskega sistema		alergijske reakcije, alergijski edem/angioedem (tudi edem grla ¹)	srbenje, koprivnica, izpuščaji	anafilaktična /anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje				hiperglikemija
Psihiatrične motnje		anksiozne reakcije, motnje spanja		
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavlava, migrena, omotica, tremor	parestezija/disestezija	hipestezija, somnolenca
Očesne bolezni		motnje vida		bolečine v očesu
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije		bolečine v prsnem košu (angina pectoris)

Žilne bolezni	edem (vključno s perifernim edemom), vazodilatacija	hipotenzija, sinkopa		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		krvavitev iz nosu, kongestija nosne sluznice		dispneja, pljučni edem*
Bolezni prebavil	zaprtje	bolečine v želodcu, črevesju in trebuhu, navzea dispepsija, flatulenca, suha usta,	hiperplazija dlesni	bezoar, disfagija, zapora črevesja, razjeda v črevesju, bruhanje, insuficienca gastroezofagealnega sfinktra
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		prehodno povečanje vrednosti jetrnih encimov		zlatenica
Bolezni kože in podkožja		eritem		toksična epidermalna nekroliza, fotosenzitivne alergijske reakcije, tipljiva purpura
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični krči, otekline v sklepih		artralgija, mialgija
Bolezni sečil		poliurija, disurija		
Motnje reprodukcije in dojk		erektilna disfunkcija		

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	slabo počutje	nespecifična bolečina, mrzlica		
--	---------------	--------------------------------	--	--

¹ lahko povzroči življenje ogrožajoč izid

* o primerih pljučnega edema so poročali, kadar so nifedipin uporabljali kot tokolitično sredstvo med nosečnostjo (glejte poglavje 4.6)

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

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Pri hudi zastrupitvi z nifedipinom so opazili naslednje simptome: motnje zavesti do kome, znižanje krvnega tlaka, motnje srčnega ritma (tahikardija/bradikardija), hiperglikemija, presnovna acidoza, hipoksija, kardiogeni šok s pljučnim edemom.

Zdravljenje

Zdravljenje poteka tako, da se čimprej odstrani učinkovina in ponovno vzpostavi stabilno kardiovaskularno stanje. Po peroralnem jemanju zdravila je indicirano temeljito izpiranje želodca, v kombinaciji z izpiranjem tankega črevesa, če je potrebno.

Zlasti v primerih zastrupitve z zdravili s počasnim sproščanjem, kakršno je tudi zdravilo Nifecard, je treba zdravilo odstraniti čimbolj temeljito (tudi iz tankega črevesa), saj se tako prepreči nadaljnja absorpcija učinkovine.

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

Bradikardne motnje srčnega ritma se lahko zdravi simptomatsko s simpatikomimetiki beta, v smrtno nevarnih primerih bradikardije pa se uporablja začasen srčni spodbujevalnik.

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

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile
Oznaka ATC: C08CA05

Nifedipin je antagonist kalcijevih kanalčkov. Upočasni pretok kalcijevih ionov iz zunajceličnega prostora skozi celične membrane v miokardno ali žilno gladkomišično celico. Pri tem se koncentracija kalcija v krvi ne spremeni.

Z razširitvijo sistemskih arterij in arteriol se zmanjša periferni žilni upor in s tem zniža arterijski krvni tlak.

Nifedipin širi glavne koronarne arterije in arteriole v normalnih in ishemičnih območjih srčne mišice in je močan zaviralec koronarnih arterijskih spazmov. Zveča količino kisika, namenjenega srčni mišici, zato je tudi zelo primeren za zdravljenje angine pectoris.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nifedipin se po peroralni uporabi hitro in skoraj povsem absorbira (> 90 %). Biološka uporabnost je približno 86-odstotna.

Zdravilo Nifecard zagotavlja s podaljšanim sproščanjem zdravilne učinkovine postopno in nadzorovano zvečanje plazemske koncentracije nifedipina, ki doseže najvišjo vrednost približno 6 ur po zaužitju prvega odmerka. Z naslednjimi odmerki vzdržujemo doseženo plazemsko vrednost, njeno nihanje v 24-urnem obdobju odmerjanja je minimalno.

Porazdelitev

Vezava nifedipina na plazemske beljakovine je odvisna od koncentracije in znaša od 92 do 98 %. Pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro je lahko vezava na beljakovine zmanjšana.

Biotransformacija

Nifedipin se obsežno presnavlja v jetrih. Presnovki so dobro topni v vodi in so neaktivni. 60 do 80 % odmerka se izloči v seč. V seču je mogoče zaznati le sledi nespremenjenega nifedipina. Preostanek se izloči v blato v presnovljeni obliki, najverjetneje kot posledica izločanja z žolčem. Zato stopnja ledvične okvare nima bistvenega vpliva na farmakokinetiko nifedipina.

Izločanje

Pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter in ledvic je razpolovna doba nifedipina od 2 do 5 ur.

Razpolovna doba izločanja nifedipina je približno 2 uri. Pri bolnikih s cirozo jeter so poročali o podaljšanju razpolovne dobe izločanja na do 7 ur. Večina nifedipina se izloči v seč.

Zdi se, da je odstranjevanje nifedipina s hemodializo ali hemoperfuzijo zanemarljivo.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti enkratnih odmerkov, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala, ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Rezultati genotoksičnih *in vitro* in *in vivo* študij kažejo, da nifedipin ni mutagen.

Pri podganah, ki so jim dve leti peroralno dajali nifedipin, niso ugotovili kancerogenega delovanja.

Pri podganah, ki so pred parjenjem prejemale nifedipin v odmerkih, ki so bili približno 30-krat večji od odmerka za ljudi, se je zmanjšala plodnost.

Teratogenost je bila opažena na podganah, ki so prejele 30-krat večje odmerke nifedipina od največjega dovoljenega odmerka za človeka; embriotoksičnost pa na miših, podganah in kuncih, ki so prejeli 3- do 10-krat večje odmerke v primerjavi z največjim dovoljenim odmerkom za človeka. Dajanje nifedipina mišim, podganam in kuncem je bilo povezano z embriotoksičnimi, placentoksičnimi in fetotoksičnimi učinki vključno z anomalijami prstov, nepravilnosti reber, palatoshizo, smrtjo zarodkov in ploda, podaljšano nosečnostjo in zmanjšanim preživetjem novorojenčkov.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro:
povidon,
natrijev lavrilsulfat,
hipromeloza (E 464),
mešanica laktoze monohidrat, povidona in krosppovidona,
smukec (E 553b),
magnezijev stearat (E 572b).

Obloga:
hipromelozaftalat,
trietilcitrat (E 1505),
hipromeloza (E 464),
hidroksipropilceluloza (E 463),
makrogol 400,
smukec (E 553b),
titanov dioksid (E 171),
rumeni železov oksid (E 172),
karnauba vosek (E 903).

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz Alu/Alu folije.

Škatla z 20 ali 30 tabletami (2 x 10, 3 x 10).

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/95/01110/001-004

9. DATUM DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 19.12.1995

Datum zadnjega podaljšanja: 17.1.2014

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

01.07.2021