

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 30 mg nifedipina.

Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 60 mg nifedipina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena tableta zdravila Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje 9,4 mg natrija v obliki natrijevega klorida (23,9 mg).

Ena tableta zdravila Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje 18,8 mg natrija v obliki natrijevega klorida (47,8 mg).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
rožnata, okrogla, konveksna tableta z oznako »Adalat 30« na eni strani in z laserjem narejeno luknjico na drugi strani tablete

Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem
rožnata, okrogla, konveksna tableta z oznako »Adalat 60« na eni strani in z laserjem narejeno luknjico na drugi strani tablete

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

- zdravljenje **koronarne srčne bolezni**
 - **kronična stabilna angina pectoris** (angina pectoris ob naporu)
- zdravljenje **hipertenzije**

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravljenje je treba prilagoditi bolnikovim potrebam.

Začetno odmerjanje, ki mora biti postopno, je odvisno od klinične slike.

Če zdravnik ne predpiše drugače, so za odrasle priporočeni naslednji odmerki:

- za **koronarno srčno bolezen**
kronična stabilna angina pektoris
(angina ob naporu)
 - 1 tableta Adalat OROS 30 mg enkrat na dan
(1 x 30 mg/dan)
 - 1 tableta Adalat OROS 60 mg enkrat na dan
(1 x 60 mg/dan)
- za **hipertenzijo**
 - 1 tableta Adalat OROS 30 mg enkrat na dan
(1 x 30 mg/dan)
 - 1 tableta Adalat OROS 60 mg enkrat na dan
(1 x 60 mg/dan)

Običajni začetni odmerek je 30 mg enkrat na dan.

Odvisno od resnosti bolezni in bolnikovega odziva na zdravilo se lahko odmerek postopoma zveča do največ 120 mg enkrat na dan.

Pri sočasnem jemanju zdravil, ki zavirajo ali inducirajo encimski sistem citokrom CYP 3A4 bo morda potrebno prilagoditi odmerjanje ali se izogniti uporabi nifedipina (glejte poglavje 4.5).

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja določi lečeči zdravnik.

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Adalat OROS pri otrocih, mlajših od 18 let, nista dokazani. Podatki, ki so na voljo glede uporabe nifedipina pri hipertenziji, so navedeni v poglavju 5.1.

Starejši bolniki

Glede na farmakokinetične podatke o zdravilu Adalat OROS pri bolnikih starejših od 65 let, odmerjanja ni treba prilagajati.

Bolniki z okvaro jeter

Bolnike z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter je treba skrbno spremljati in če je potrebno, zmanjšati odmerek zdravila. Farmakokinetike nifedipina niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Bolniki z okvaro ledvic

Glede na farmakokinetične podatke pri bolnikih z okvaro ledvic, odmerjanja ni treba prilagajati (glejte poglavje 5.2).

Način uporabe

peroralna uporaba

Tablet se ne sme zgristi ali prelomiti!

Tablete zdravila Adalat OROS se jemlje cele z malo tekočine, najbolje vedno ob istem času (ne glede na čas obrokov hrane). Odsvetujemo jemanje tablet z grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Zdravila Adalat OROS se ne sme uporabljati pri bolnikih z znano preobčutljivostjo na nifedipin ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Adalat OROS se ne sme uporabljati pri bolnikih v kardiovaskularnem šoku.

Zdravila Adalat OROS se ne sme uporabljati pri bolnikih s Kockovim rezervoarjem (ileostoma po proktokolektomiji).

Nifedipina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom. Rifampicin inducira encimski sistem, zato nifedipin ne doseže učinkovitih plazemskih koncentracij (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo je treba uporabljati posebej previdno pri bolnikih z zelo nizkim krvnim tlakom (huda hipotenzija s sistoličnim tlakom manj kot 90 mm Hg), manifestnim srčnim popuščanjem in hudo aortno stenozo.

Nifedipina se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je zdravljenje z nifedipinom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Nifedipin naj bo namenjen za uporabo pri ženskah s hudo hipertenzijo, ki se ne odzivajo na standardno zdravljenje (glejte poglavje 4.6).

Uporabe nifedipina v obdobju dojenja se ne priporoča, ker se nifedipin izloča v materino mleko in učinki absorpcije po peroralni uporabi majhnih količin nifedipina niso znani (glejte poglavje 4.6).

Pri sočasni uporabi nifedipina in magnezijevega sulfata v intravenski obliki, je treba skrbno spremljati krvni tlak zaradi možnega prekomernega znižanja krvnega tlaka, kar je lahko nevarno za mater in plod.

Kot pri drugih zdravilih, ki ohranijo obliko, je tudi pri uporabi zdravila Adalat OROS pri bolnikih, ki imajo v anamnezi hudo zožitev prebavil, potrebna previdnost, ker se lahko pojavijo simptomi zapore prebavil. V zelo redkih primerih se lahko pojavijo bezoarji, zato je lahko potreben kirurški poseg.

V posameznih primerih so poročali o simptomih zapore prebavil pri bolnikih brez bolezni prebavil v anamnezi.

Pri rentgenski preiskavi z barijevim kontrastnim sredstvom lahko zdravilo Adalat OROS povzroči lažno pozitivne izvide (npr. polnitveni defekt, za katere se meni, da je polip).

Bolnike z blago, zmerno ali hudo okvaro jeter je treba skrbno spremljati in če je potrebno, zmanjšati odmerek zdravila. Farmakokinetike nifedipina niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavji 4.2. in 5.2). Nifedipin je treba uporabljati previdno pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Nifedipin se presnavlja preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Zdravila za katera je znano, da zavirajo ali spodbujajo ta encimski sistem, lahko zato vplivajo na presnovo nifedipina pri prvem prehodu skozi jetra ali na očistek nifedipina (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),
- zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir),
- azolni antimikotiki (npr. ketokonazol),
- antidepresiva nefazodon in fluoksetin,
- kinupristin/dalfopristin,
- valprojska kislina,
- cimetidin.

Ob sočasnem jemanju teh zdravil je treba spremljati krvni tlak in če je potrebno, zmanjšati odmerek nifedipina.

Glede uporabe pri posebnih populacijah glejte poglavje 4.2.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Adalat OROS

To zdravilo vsebuje 9,4 mg natrija na eno 30 mg tableto oziroma 18,8 mg natrija na eno 60 mg tableto. S povečevanjem odmerka nifedipina do največjega dnevnega odmerka (120 mg nifedipina) se lahko zveča vnos natrija do 37,6 mg na dan, kar je enako 1,88 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zdravila, ki vplivajo na nifedipin

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

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

Rifampicin

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

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)

Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in makrolidnih antibiotikov niso izvedli. Znano pa je, da nekateri makrolidni antibiotiki zavirajo presnovo drugih učinkovin preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Pri sočasnem jemanju eritromicina ni mogoče izključiti možnega zvečanja plazemskih koncentracij nifedipina (glejte poglavje 4.4).

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

Zaviralci proteaz HIV (npr. ritonavir)

Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in zaviralcev proteaz HIV še niso izvedli. Znano 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 uporablja skupaj z nifedipinom, zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra in zmanjšanega izločanja, ni mogoče izključiti pomembnega zvečanja plazemskih koncentracij nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Azolni antimikotiki (npr. ketokonazol)

Študij o možnem medsebojnem delovanju nifedipina in določenih azolnih antimikotikov še niso izvedli. Znano je, da zdravila iz te skupine zavirajo encimski sistem citokrom P450 3A4. Kadar se jih uporablja peroralno skupaj z nifedipinom, zaradi zmanjšane presnove ob prvem prehodu skozi jetra ni mogoče izključiti pomembnega zvečanja sistemske biološke uporabnosti nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Fluoksetin

Kliničnih študij o možnem medsebojnem delovanju nifedipina in fluoksetina še niso izvedli. Znano je, da fluoksetin *in vitro* zavira presnovo nifedipina, ki se presnavlja preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Zvečanja plazemskih koncentracij nifedipina med sočasno uporabo fluoksetina zato ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Nefazodon

Kliničnih študij o možnem medsebojnem delovanju nifedipina in nefazodona še niso izvedli. Znano je, da nefazodon zavira presnovo drugih zdravil preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Zvečanja plazemskih koncentracij nifedipina med sočasno uporabo nefazodona zato ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Kinupristin/dalfopristin

Sočasna uporaba kinupristina/dalfopristina in nifedipina lahko povzroči zvečanje plazemskih koncentracij nifedipina (glejte poglavje 4.4).

Valprojska kislina

Študij o možnem medsebojnem delovanju nifedipina in valprojske kisline še niso izvedli. Znano je, da valprojska kislina zaradi indukcije encimov zveča plazemske koncentracije zaviralca kalcijevih kanalčkov nimodipina, ki je po strukturi podoben nifedipinu. Zaradi tega ni mogoče izključiti zvečanja plazemskih koncentracij nifedipina in s tem zvečanja njegove učinkovitosti (glejte poglavje 4.4).

Cimetidin

Cimetidin zaradi zaviranja encimskega sistema citokrom P450 3A4 zveča plazemske koncentracije nifedipina in lahko zveča njegov antihipertenzivni učinek (glejte poglavje 4.4).

Druge študije

Cisaprid

Zaradi sočasne uporabe cisaprida in nifedipina se lahko zvečajo plazemske koncentracije nifedipina.

Antiepileptiki, ki inducirajo encimski sistem citokrom P450 3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin in fenobarbital)

Fenitoin inducira encimski sistem citokrom P450 3A4. Pri sočasni uporabi fenitoina in nifedipina se biološka uporabnost nifedipina zmanjša, zato se zmanjša tudi njegova učinkovitost. Pri sočasni uporabi obeh zdravil je treba zato spremljati klinični odgovor na nifedipin in zvečati njegov odmerek, če je potrebno. Če je med sočasno uporabo nifedipina in fenitoina odmerek nifedipina zvečan, je treba po prenehanju zdravljenja s fenitoinom razmisliti o zmanjšanju odmerka nifedipina.

Študij o možnem medsebojnem delovanju nifedipina in karbamazepina ali fenobarbitala niso izvedli. Znano je, da obe učinkovini zaradi indukcije encimov zmanjšata plazemske koncentracije zaviralca kalcijevih kanalčkov nimodipina, ki je po strukturi podoben nifedipinu. Zaradi tega ni možno izključiti možnega zmanjšanja plazemskih koncentracij nifedipina in s tem tudi njegove učinkovitosti.

Učinki nifedipina na druga zdravila

Antihipertenzivi

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

- diuretiki,
- zaviralci adrenergičnih receptorjev beta,
- zaviralci angiotenzinske konvertaze,
- antagonisti receptorjev angiotenzina II (AT1),
- drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov,
- zaviralci adrenergičnih receptorjev alfa,
- zaviralci fosfodiesteraze-5,
- alfa metildopa.

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

Digoksin

Zaradi sočasne uporabe nifedipina in digoksina, se lahko zmanjša očistek digoksina in zvečajo njegove plazemske koncentracije. Zato se pri bolnikih kot previdnostni ukrep priporoča spremljanje za pojav simptomov prekomernega odmerjanja digoksina in, če je potrebno, zmanjšanje odmerka glikozida ob upoštevanju plazemske koncentracije digoksina.

Kinidin

Pri sočasni uporabi nifedipina in kinidina so v posameznih primerih opazili zmanjšanje oziroma po prenehanju uporabe nifedipina pomembno zvečanje plazemskih koncentracij kinidina. Če se nifedipin uporablja dodatno ali se ga preneha uporabljati, se priporoča spremljanje koncentracije kinidina in prilagoditev njegovega odmerka, če je potrebno. Nekateri avtorji so poročali o zvečanih plazemskih koncentracijah nifedipina pri sočasni uporabi obeh zdravil, medtem ko drugi niso opazili sprememb v farmakokinetiki nifedipina.

Če se k obstoječemu zdravljenju z nifedipinom doda kinidin, je treba skrbno nadzorovati vrednosti krvnega tlaka. Če je potrebno, se odmerek nifedipina lahko zmanjša.

Takrolimus

Takrolimus se presnavlja preko encimskega sistema citokrom P450 3A4. Zadnji objavljeni podatki kažejo, da se odmerek takrolimusa, ki se uporablja sočasno z nifedipinom, lahko v posameznih primerih zmanjša. Pri sočasni uporabi obeh učinkovin je treba spremljati plazemske koncentracije takrolimusa in zmanjšati njegov odmerek, če je potrebno.

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 zvečajo plazemske koncentracije nifedipina in podaljša njegovo delovanje. Posledično se lahko zveča njegov hipotenzivni učinek. Če bolnik redno pije grenivkin sok, lahko ta učinek traja vsaj še tri dni po zadnjem zaužitju grenivkinega soka.

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

Druge oblike medsebojnega delovanja z zdravili

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Nifedipina se med nosečnostjo ne sme uporabljati, razen če je zdravljenje z nifedipinom potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Nifedipin je namenjen le za ženske s hudo hipertenzijo, ki se ne odzivajo na standardno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Ustreznih in dobro nadzorovanih študij pri nosečnicah ni na voljo.

Podatki, ki so na voljo, so nezadostni, da bi lahko izključili pojav škodljivih učinkov zdravila na nerojenega otroka oziroma novorojenca.

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

Kadar so zaviralce kalcijevih kanalčkov, med drugimi tudi nifedipin, uporabljali kot tokolitično sredstvo med nosečnostjo, so opazili akutni pljučni edem (glejte poglavje 4.8), predvsem v primerih večplodne nosečnosti (dvojčki ali več otrok), pri intravenski uporabi in/ali sočasni uporabi beta-2 agonistov.

Dojenje

Nifedipin se izloča v materino mleko. Koncentracija nifedipina v mleku je skoraj primerljiva s serumsko koncentracijo pri materi. 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 posameznih primerih so pri oploditvi *in vitro* ugotovili povezavo med zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot je nifedipin) in reverzibilnimi biokemičnimi spremembami v glavah semenčic. Posledica tega je lahko slabše delovanje semenčic. Kadar pri moškem ni jasnega vzroka za večkratno neuspešno oploditev *in vitro* in kadar ni možno najti drugega vzroka, je lahko možen vzrok uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov, npr. nifedipina.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Učinki zdravila, ki so različni glede jakosti od posameznika do posameznika, lahko vplivajo na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev. To velja predvsem na začetku zdravljenja, po zamenjavi zdravila in pri sočasni uporabi z alkoholom.

4.8 Neželeni učinki

Tabelarni pregled neželenih učinkov

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

Neželene učinke, opredeljene kot »pogosti«, so opazili pri manj kot 3 % bolnikov, z izjemami kot sta edem (9,9 %) in glavobol (3,9 %).

Pogostnosti neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravil, ki vsebujejo nifedipin, so povzete v preglednici spodaj. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti. Pogostnost je opredeljena kot pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni: ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki: ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$). Neželeni učinki opaženi samo v obdobju trženja in za katere pogostnosti ni mogoče oceniti, so navedi pod »neznana«.

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza, levkopenija
Bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem (tudi edem grla ¹)	srbenje, koprivnica, izpuščaj	anafilaktična /anafilaktoidna reakcija
Psihiatrične motnje		anksiozne reakcije, motnje spanja		
Presnovne in prehranske				hiperglikemija

Organski sistem (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
motnje				
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavičica, migrena, omotica, tremor	par-/disestezijska	hipestezijska, somnolenca
Očesne bolezni		motnje vida		bolečina v očesu
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije		bolečina v prsnem košu (angina pectoris)
Žilne bolezni	edem (tudi periferni edem), vazodilatacija	hipotenzija, sinkopa		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		krvavitev iz nosu, kongestija nosne sluznice		dispneja, pljučni edem*
Bolezni prebavil	zaprtje	gastrointestinalne bolečine in bolečine v 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 zvečanje 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		artralgijska, mialgijska
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 življenjsko ogrožajoče stanje

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

Pri dializnih bolnikih z maligno hipertenzijo in hipovolemijo 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

Znaki

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

Če je potrebno zdravljenje, je treba čimprej odstraniti učinkovino in ponovno vzpostaviti stabilno kardiovaskularno stanje.

Po peroralni uporabi zdravila je indicirano temeljito izpiranje želodca, hkrati z izpiranjem tankega črevesa, če je potrebno.

Zlasti v primerih zastrupitve z zdravili s počasnim sproščanjem, kakršno je tudi zdravilo Adalat OROS, je treba zdravilo odstraniti v celoti (kot je le mogoče), tudi iz tankega črevesa, da se prepreči nadaljnja neizogibna absorpcija učinkovine.

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

Bradikardije se lahko zdravi simptomatsko s simpatikomimetiki beta, v življenjsko nevarnih primerih bradikardije pa se priporoča uporaba začasnega srčnega spodbujevalnika.

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 če je potrebno, se postopek ponovi). Vrednost kalcija v serumu lahko doseže zgornjo mejo normalne vrednosti in jo lahko tudi nekoliko preseže. Če se po uporabi kalcija ne doseže zadostnega zvišanja krvnega tlaka, se da bolniku dodatno še vazokonstriktorske simpatomimetike, npr. dopamin ali noradrenalin. Odmerke se prilagodi bolniku glede na doseženi učinek.

Dodatno tekočino oziroma količino tekočine je treba dajati zelo previdno, ker obstaja tveganje za preobremenitev srca.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: selektivni zaviralci kalcijevih kanalčkov z delovanjem na žile, oznaka ATC: C08CA05

Nifedipin, učinkovina v zdravilu Adalat OROS, je zaviralec kalcijev kanalčkov iz skupine 1,4-dihidropiridinov. Zaviralci kalcijevih kanalčkov zmanjšajo prehod kalcijevih ionov skozi počasne kalcijeve kanale v celico. Nifedipin deluje zlasti na celice srčne mišice in celice gladkih mišic koronarnih arterij in perifernih žil.

Nifedipin v srcu širi koronarne arterije, zlasti velike prevodne žile, in to celo v zdravi steni delno stenoziranega predela. Zmanjšuje tudi tonus gladkih mišic koronarnih arterij in preprečuje vazospazem. Posledici tega sta večji postenozni krvni pretok in boljša oskrba s kisikom. Hkrati s tem se zmanjša tudi potreba po kisiku, tako da se zmanjša periferni upor ("afterload"). Dolgotrajna uporaba nifedipina lahko prepreči tudi nastanek novih ateroskleroznih poškodb v koronarnih arterijah.

Nifedipin zmanjšuje tonus gladkih mišic v arteriolah; tako zmanjšuje zvečan periferni upor in zvišan krvni tlak. Na začetku zdravljenja z nifedipinom se prehodno zvečata srčna frekvenca in srčni iztis, vendar to za kompenzacijo razširitve žil ni dovolj. Nifedipin zveča tudi izločanje natrija in vode tako pri kratkotrajni kot pri dolgotrajni uporabi. Znižanje krvnega tlaka je posebej izrazito pri bolnikih s hipertenzijo.

V multicentričnem, dvojno slepem, prospektivnem kliničnem preskušanju z naključno izbranimi bolniki so 3 do 4,8 let spremljali zdravljenje 6321 bolnikov z zvišanim krvnim tlakom in vsaj enim dodatnim dejavnikom tveganja. Pokazalo se je, da nifedipin (Adalat OROS) zmanjša kardiovaskularne in cerebrovaskularne dogodke do stopnje, ki je primerljiva zmanjšanju teh dogodkov ob uporabi standardne kombinacije diuretikov (kombinacija hidroklorotiazida in amilorida).

V multicentrični, s placebom nadzorovani in dvojno slepi študiji ACTION z naključno izbranimi bolniki so 5 let spremljali zdravljenje 7665 bolnikov s stabilno angino pectoris. Raziskovali so klinične učinke zdravila Adalat OROS v primerjavi s placebom.

Primarni klinični izid študije učinkovitosti (smrt iz kakršnih koli vzrokov, akutni miokardni infarkt, refraktorna angina, novo manifestno srčno popuščanje, huda možganska kap in periferna revaskularizacija) se ni razlikoval med bolniki, ki so prejeli zdravilo Adalat OROS ($n = 3825$) in tistimi, ki so dobivali placebo ($n = 3840$) ($p = 0,54$).

V vnaprej določeni podskupini bolnikov ($n = 3997$), ki so že na začetku študije imeli angino pectoris in hipertenzijo, je zdravilo Adalat OROS za 13 % zmanjšalo tveganje za primarni klinični izid študije učinkovitosti.

Dokazali so, da je zdravilo Adalat OROS varno (smrt iz kakršnih koli vzrokov, akutni miokardni infarkt, huda možganska kap), ker je bil primarni izid študije o varnosti podoben v obeh zdravljenih skupinah ($p = 0,86$).

Zdravilo Adalat OROS je imelo pozitivni učinek na dva od treh vnaprej določenih sekundarnih ciljev študije. Vse smrti iz kakršnih koli vzrokov, večji kardiovaskularni dogodki, revaskularizacija in koronarna angiografija (CAG) so se zmanjšali za 11 % ($p = 0,0012$), največ zaradi zmanjšane potrebe po koronarni angiografiji. V skupini, ki je prejela nifedipin, so naredili 150 koronarnih angiografij manj v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo. Vaskularni dogodki so se zmanjšali za 9 % ($p = 0,027$), največ zaradi zmanjšane potrebe za perkutane koronarne posege in kirurških posegov z vstavitvijo obvodov. V skupini, ki je prejela nifedipin, so naredili 89 postopkov manj v primerjavi s skupino, ki je dobivala placebo. Tretji sekundarni cilj »večji kardiovaskularni dogodki« ni pokazal razlik med obema zdravljenima skupinama ($p = 0,26$).

Pediatrična populacija

Podatkov o primerjavi nifedipina z drugimi antihipertenzivnimi zdravili, ki so na voljo za zdravljenje akutne in dolgotrajne hipertenzije v različnih farmacevtskih oblikah in odmerkih, je malo.

Antihipertenzivni učinki nifedipina so bili dokazani, vendar priporočil o odmerjanju, varnosti pri dolgotrajni uporabi in učinku na srce in ožilje ni. Na voljo ni farmacevtskih oblik primernih za odmerjanje pri pediatrični populaciji.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Tablete Adalat OROS so oblikovane tako, da omogočajo 24 ur približno enakomerno koncentracijo nifedipina. Ta se sprošča iz tablete z reakcijo ničelnega reda, z membransko vodenim osmotskim

procesom ("push-pull"). Hitrost sproščanja ni odvisna od vrednosti pH v črevesju ali njegove gibljivosti. Po zaužitju tablete, ostanejo med prehodom skozi črevesje biološko neaktivne sestavine tablete nespremenjene in se izločijo z blatom kot netopna ovojnica.

Absorpcija

Po peroralnem jemanju se nifedipin skoraj v celoti absorbira. Biološka uporabnost peroralno danega nifedipina iz oblik s hitrim sproščanjem (kapsul) je zaradi prvega prehoda skozi črevo in jetra 45 % do 56 %. Biološka uporabnost tablet Adalat OROS je v primerjavi s kapsulami 68 % do 86 %. Če bolnik sočasno zaužije hrano, se rahlo spremeni začetna hitrost absorpcije, kar pa ne vpliva na obseg uporabnosti zdravila.

Plazemske koncentracije zdravila se po zaužitju tablet Adalat OROS zvečujejo z nadzorovano hitrostjo. Plazemske koncentracije so največje približno 6 do 12 ur po prvem odmerku. Po večdnevem jemanju zdravila se vzdržuje sorazmerno konstantne plazemske koncentracije tako, da dobi bolnik zdravilo le enkrat na dan (0,9 do 1,2 ng/ml).

Preglednica predstavlja največje plazemske koncentracije (C_{max}) tablet Adalat OROS in čas, ki je potreben da se jih doseže (t_{max}):

	C_{max} ($\mu\text{g/l}$)	t_{max} (ure)
Adalat OROS 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	6 do 9	4 do 16*
Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	20 do 21	12 do 15*
Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem	43 do 55	7 do 9*

* neizrazito; spremenljivka plazemske koncentracije in časa

Porazdelitev

Na plazemske beljakovine (albumin) se veže približno 95 % nifedipina. Po intravenski uporabi je razpolovna doba pet do šest minut.

Biotransformacija

Po peroralnem zaužitju se nifedipin presnovi v črevesni steni in jetrih, v glavnem z oksidacijo. Presnovki niso farmakodinamično aktivni.

Nifedipin se izloča v obliki presnovkov predvsem skozi ledvice, približno 5 do 15 % pa z žolčem v blato. Nespremenjen je samo v sledih (manj kot 0,1 %) v seču.

Izločanje

Razpolovni čas izločanja nifedipina po uporabi konvencionalnih oblik (kapsul nifedipina) je 1,7 do 3,4 ure. Razpolovni čas po zaužitju tablet Adalat OROS ni pomemben parameter, ker se plazemska koncentracija vzdržuje zaradi podaljšanega sproščanja iz tablet. Po sprostitvi in absorpciji učinkovine iz zadnjega odmerka, se plazemska koncentracija zmanjša; razpolovni čas izločanja je podoben razpolovnemu času izločanja konvencionalnih oblik.

Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci niso opazili pomembnih razlik.

V študiji, v kateri so primerjali farmakokinetiko nifedipina pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter s tisto pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter, je bil peroralni očistek nifedipina v povprečju zmanjšan za 48 % (Child-Pugh A) in 72 % (Child-Pugh B). Posledično sta se AUC in C_{max} nifedipina v povprečju povečali za 93 % in 64 % (razred A po Child - Pughu) in za 253 % in 171 % (Child-Pugh B) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter.

Farmakokinetike nifedipina pri bolnikih s hudo okvaro jeter niso preučevali (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti pri enkratnem in ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Akutna toksičnost

Akutno zastrupitev so raziskovali pri različnih živalskih vrstah. Ugotovitve so navedene v spodnji preglednici.

	LD ₅₀ (mg/kg) peroralno	i.v.
Miš	494 (421 do 572)*	4,2 (3,8 do 4,6)*
Podgana	1022 (950 do 1087)*	15,5 (13,7 do 17,5)*
Zajec	250 do 500	2 do 3
Mačka	~100	0,5 do 8
Pes	> 250	2 do 3

* 95-odstotni interval zaupanja

Subakutna in subkronična toksičnost

Pri podganah, ki so 13 tednov peroralno dobivale 50 mg nifedipina (na kg telesne mase) na dan, in psih, ki so 4 tedne dobivali po 100 mg (na kg telesne mase), ni bilo toksičnih učinkov.

Po parenteralni uporabi (i.v.) so psi 6 dni prenašali do 0,1 mg nifedipina (na kg telesne mase) na dan brez posledic. Intravenska uporaba po 2,5 mg/kg/dan so tudi podgane tri tedne prenašale brez posledic.

Kronična toksičnost

Pri psih, ki so eno leto peroralno dobivali do 100 mg nifedipina na kilogram telesne mase, se toksični učinki niso pojavili. Pri podganah so se toksični učinki pojavili, kadar je bila koncentracija nifedipina v hrani večja od sto delcev na milijon (približno 5 do 7 mg/kg telesne mase).

Kancerogenost

Med daljšo, dve leti trajajočo študijo pri podganah, niso dokazali kancerogenega delovanja nifedipina.

Mutagenost

Mutagenost nifedipina so pri miših ugotavljali z Amesovim testom, dominantnim smrtnim testom in mikronukleusnim testom. Dokazov o mutagenem delovanju nifedipina ni.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Nifedipin je pri podganah, miših in zajcih deloval teratogeno; povzročil je tudi nepravilen razvoj prstov, malformacije udov, volčje žrelo, odprtino v prsnici in malformacije reber.

Nepravilen razvoj prstov in malformacije udov so verjetno posledica zmanjšane krvnega pretoka skozi maternico, vendar so jih opazili tudi pri živalih, ki so jih zdravili samo z nifedipinom po koncu organogeneze. Med uporabo nifedipina so ugotovili tudi pojav različnih embriotoksičnih, placentotoksičnih in fetotoksičnih učinkov: zarodki pri podganah, miših in zajcih so zakrneli, posteljice so bile majhne, horionske resice pri opicah so bile nezadostno razvite, zarodki in plodovi (pri podganah, miših, kuncih) niso preživeli, brejost je bila podaljšana/preživelo je manj skotenih podganjih mladičev (pri drugih vrstah ni bilo ocenjeno). Vsi odmerki, ki so pri živalih delovali teratogeno, embriotoksično ali fetotoksično, so bili pri samicah toksični, nekajkrat večji od največjega priporočenega odmerka za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

hipromeloza

magnezijev stearat

polietilenoksid

rdeči železov oksid (E 172)

natrijev klorid
celulozni acetat
makrogol 3350

Obloga tablete

rdeči železov oksid (E 172)
hidroksipropilceluloza
hipromeloza
titanov dioksid (E 171)
propilenglikol

Črnilo

šelak
črni železov oksid (E 172)

6.2. Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3. Rok uporabnosti

Pretisni omoti PVC/PVDC/Al: 3 leta
Pretisni omoti PP/Al: 4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu iz PP/Al oziroma PVC/PVDC/Al)

Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu iz PP/Al oziroma PVC/PVDC/Al)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Adalat OROS je v obojnici, ki omogoča počasno sproščanje zdravila v telesu. Ko se učinkovina absorbira, se prazna tableta (ovojnica) izloči iz telesa in se jo lahko opazi v blatu.

Za svetlobo občutljiva učinkovina, ki jo vsebuje zdravilo Adalat OROS, je zaščitena pred svetlobo v obojnini in zunaj nje. Tablete je treba zaščititi pred vlago in se jih sme vzeti iz folije šele tik pred uporabo.

Zdravila se ne sme uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na obojnini.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer d. o. o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/97/00119/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10. 11. 1997

Datum zadnjega podaljšanja: 17. 06. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

23. 10. 2020