

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Adalat OROS 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Adalat OROS 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: Ena tableta s podaljšanim sproščanjem vsebuje 20 mg nifedipina.

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: Ena tableta zdravila Adalat OROS 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem vsebuje 8,3 mg natrija v obliki natrijevega klorida (21,2 mg). 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 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem rožnata, okrogla, konveksna tableta z oznako »Adalat 20« na eni strani in z laserjem narejeno luknjico na drugi strani

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

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1. Terapevtske indikacije

1. zdravljenje koronarne srčne bolezni

– kronična stabilna angina pectoris (angina pectoris ob naporu)

2. zdravljenje hipertenzije

4.2. Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

peroralna uporaba

Predpisano 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:

1. za koronarno srčno bolezen kronična stabilna angina pectoris 1 tableta Adalat OROS 20 mg enkrat na dan (angina ob naporu) (1 x 20 mg/dan) 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)
2. za hipertenzijo 1 tableta Adalat OROS 20 mg enkrat na dan (1 x 20 mg/dan) 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)

Običajen začetni odmerek je 30 mg enkrat na dan, v nekaterih primerih pa tudi 20 mg enkrat na dan. Vmesne odmerke (npr. 40 mg, 50 mg, itd.) lahko dosežemo s kombinacijo tablet z različno količino učinkovine (20 mg + 20 mg ali 20 mg + 30 mg). Odvisno od resnosti bolezni in bolnikovega odziva na zdravilo se lahko odmerek po potrebi postopno zveča največ do 120 mg enkrat na dan.

Ob sočasnem jemanju zdravil, ki zavirajo ali spodbujajo encimski sistem citokrom CYP 3A4, je treba prilagoditi odmerjanje ali se izogniti uporabi nifedipina (glejte poglavje 4.5).

Trajanje zdravljenja

Trajanje zdravljenja določi zdravnik.

Dajanje

Tablete 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).

Dodatne informacije za posebne skupine bolnikov

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost zdravila Adalat OROS pri otrocih starih do 18 let nista bili dokazani.

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 okvaro jeter je treba skrbno spremljati in v hudih primerih zmanjšati odmerke zdravila.

Bolniki z okvaro ledvic

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

Tablet se ne sme zgristi ali prelomiti!

4.3. Kontraindikacije

Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov.

Nifedipina se ne sme dajati nosečnicam pred 20. tednom nosečnosti in doječim materam (glejte poglavje 4.6).

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

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

Nifedipina se ne sme uporabljati v kombinaciji z rifampicinom. Rifampicin močno inducira encimski sistem citokrom P450 3A4, zato nifedipin ne doseže učinkovite plazemske koncentracije (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 mmHg), manifestno srčno insuficienco in hudo aortno stenozo.

Podatkov o varnosti in učinkovitosti nifedipina iz ustrezno nadzorovanih študij pri nosečnicah ni na voljo.

Študije na živalih so pokazale embriotoksične, placentotoksične in fetotoksične učinke (glejte poglavje 5.3), če so nifedipin dajali v obdobju organogeneze ali po njej. Klinični podatki, ki so na voljo, ne kažejo na specifično prenatalno tveganje. Poročali so o povečanju perinatalne asfiksije, carskem porodu, nezrelosti in zaostalosti intrauterine rasti. Ni znano, če so o teh stanjih poročali zaradi zvišanega krvnega tlaka, njegovega zdravljenja ali določenega učinka zdravila.

Podatki, ki so na voljo, ne zadostujejo za oceno možnosti škodljivih vplivov zdravila na zdravje zarodka oziroma novorojenca. Zato je treba pred vsako uporabo nifedipina po 20. tednu nosečnosti skrbno pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem in ga uporabiti le v primeru, če druge možnosti zdravljenja niso indicirane ali učinkovite.

Če je bil nifedipin apliciran hkrati 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.

Zdravila Adalat OROS se ne sme dajati bolnikom, ki imajo v anamnezi zožitve prebavil. Tablete s podaljšanim sproščanjem Adalat OROS ohranijo obliko (glejte poglavje 6.6) in lahko se pojavijo obstrukcijski simptomi. V zelo redkih primerih se lahko pojavijo bezoarji, ki lahko zahtevajo kirurški poseg.

Zdravila Adalat OROS se ne sme dajati bolnikom, ki imajo vnetne bolezni prebavil (kolitis, Crohnova bolezen). Pri teh bolnikih se zdravilo v prebavilih zadržuje prekratek čas in je zato absorpcija učinkovine nezadostna.

Znani so tudi posamezni primeri obstrukcijskih simptomov pri bolnikih, ki v anamnezi niso imeli prebavnih težav. Pri rentgenski preiskavi z barijevim kontrastom so lahko ob jemanju zdravila Adalat OROS izvidi lažno pozitivni (npr. motnje polnitve, za katere se meni, da so polipi).

Bolnike z okvarami jeter je treba skrbno spremljati in v hudih primerih zmanjšati odmere zdravila (glejte poglavje 5.1).

Nifedipin se presnavlja s pomočjo encimskega sistema citokrom P450 3A4. Zdravila, za katera je znano, da zavirajo ali spodbujajo ta encimski sistem, lahko 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) □ anti-HIV zaviralci proteaz (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 odmere nifedipina.

Glede uporabe zdravila Adalat OROS pri posebnih skupinah ljudi glejte poglavje 4.2.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Adalat OROS

S povečevanjem odmerka nifedipina do največjega dnevnega odmerka (120 mg nifedipina) se lahko zveča vnos natrija do 2 mmola na dan. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom 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 spodbujajo ta encimski sistem, lahko vplivajo na presnovo 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. Med sočasnim zdravljenjem z rifampicinom se biološka uporabnost nifedipina izrazito zmanjša, zato je njegova učinkovitost manjša. Hkratna uporaba nifedipina in rifampicina je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Ob sočasnem jemanju 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 odmere nifedipina (glejte poglavje 4.2).

Makrolidni antibiotiki (npr. eritromicin) Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in makrolidnih antibiotikov še ni. 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.

Anti-HIV zaviralci proteaz (npr. ritonavir) Študij o medsebojnem delovanju nifedipina in anti-HIV zaviralcev 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).

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, ki se presnovi s pomočjo 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 indukcije 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).

Druge študije:

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

Antiepileptiki, ki spodbujajo encimski sistem citokrom P450 3A4 (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. Študij o medsebojnem delovanju nifedipina s karbamazepinom ali fenobarbitalom še ni. Znano pa je, da obe učinkovini zaradi indukcije encimov zmanjša 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.

Učinki nifedipina na druga zdravila

Antihipertenzivi Nifedipin lahko zveča antihipertenzivne učinke sočasno vzetih antihipertenzivnih zdravil, kot so: □ diuretiki □ antagonist adrenergičnih receptorjev beta □ zaviralci angiotenzinske konvertaze □ antagonist receptorjev angiotenzina 1 (AT1) □ drugi zaviralci kalcijevih kanalčkov □ antagonist adrenergičnih receptorjev alfa □ zaviralci PDE5 □ alfa metildopa.

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

Digoksin Zaradi sočasne uporabe nifedipina in digoksina, se lahko zmanjša očistek digoksina in zveča njegova plazemska koncentracija. Zato je pri bolniku priporočeno spremljanje koncentracij digoksina in če je potrebno, zmanjšati odmerek digoksina.

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 spremljanje koncentracije kinidina, po potrebi pa je treba njegov odmerek prilagoditi. V nekaterih študijah se je plazemska koncentracija nifedipina med hkratnim zdravljenjem zvečala, v drugih pa se njegova farmakokinetika ni spremenila. 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 hkratni uporabi obeh učinkovin je treba spremljati plazemske koncentracije takrolimusa in po potrebi zmanjšati njegov odmerek.

Interakcije zdravil in hrane

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

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

Zdravila s katerimi ni medsebojnega delovanja

Ob hkratni uporabi nifedipina na njegovo farmakokinetiko niso vplivali: acetilsalicilna kislina (100 mg odmerek), benazepril, kandesartan cileksetil, doksazosin, irbesartan, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidin, rosiglitazon, talinolol in triamteren hidroklorid. Sočasna uporaba nifedipina ne vpliva na presnovo ajmalina in debrisoquina. Hkratna uporaba nifedipina in acetilsalicilne kisline (100 mg odmerek) ne spremeni učinka acetilsalicilne kisline na agregacijo trombocitov in čas krvavitve.

Druge oblike medsebojnega delovanja z zdravili

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

4.6. Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Uporaba nifedipina je pred 20. tednom nosečnosti kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Ustrezni in dobro nadzorovani študij pri nosečnicah še ni.

Študije na živalih so pokazale, da je nifedipin embriotoksičen, fetotoksičen in teratogen (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Nifedipin se izloča v materino mleko. Izkušenj o možnih učinkih na dojenčke ni, zato mora bolnica pred začetkom zdravljenja z nifedipinom prenehati dojit (glejte poglavje 4.3).

Oploditev in vitro

V posameznih primerih so pri oploditvi *in vitro* ugotovili povezavo med zaviralci kalcijevih kanalčkov (kot je nifedipin) in reverzibilnimi biokemičnimi spremembami 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 druge razlage, je lahko možen vzrok uporaba zaviralcev kalcijevih kanalčkov, npr. nifedipina.

4.7. Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Nifedipin lahko vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Vpliv na posameznike je različen (glejte poglavje 4.8). To velja posebej na začetku zdravljenja, po zamenjavi zdravila in pri bolnikih, ki med zdravljenjem z nifedipinom pijejo alkoholne pijače.

4.8. Neželeni učinki

Neželeni učinki, ki so jih opazili v s placebom kontroliranih študijah z nifedipinom, so razvrščeni po kategorijah pogostnosti CIOMS III in so navedeni v nadaljevanju (podatkovna baza kliničnih preskušanj: nifedipin: n = 2661, placebo: n = 1486; status: 22.02.2006; študija ACTION: nifedipin: n = 3825, placebo: n = 3840).

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.

V so	Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$	razvrstitvah pogostnosti neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.
	Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$	
	Zelo redki:	$< 1/10.000$,	
	neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov	

Zelo pogosti:	$\geq 1/10$
Pogosti:	$\geq 1/100$ do $< 1/10$

Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$
Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$
Zelo redki:	$< 1/10.000$,
neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov

Organski system (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza, levkopenija
Bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija, alergijski edem/angioedem (tudi edem grla)	srbenje, koprivnica, izpuščaji	anafilaktična /anafilaktoidna reakcija
Presnovne in prehranske motnje				hiperglikemija
Psihiatrične motnje		anksiozne reakcije, motnje spanja		
Bolezni živčevja	glavobol	vrtočlavica, migrena, omotica, tremor	par-/disestezija	hipestezija, somnolenca
Očesne bolezni		motnje vida		bolečine v očesu
Srčne bolezni		tahikardija, palpitacije		bolečina v prsnem košu (angina pectoris)
Žilne bolezni	edem, vazodilatacija	hipotenzija, omedlevica		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		krvavitev iz nosu, kongestija nosne sluznice		dispneja
Bolezni prebavil	zaprtje	bolečine v želodcu, črevesju in trebuhu, slabost, dispepsija, flatulenca, suha usta	hiperplazija dlesni	bezoar, disfagija, obstrukcija črevesja, razjeda črevesja, 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,		
Organski system (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
		disurija		

Občasni:	$\geq 1/1.000$ do $< 1/100$			
Redki:	$\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$			
Zelo redki:	$< 1/10.000$,			
neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov			
Organski system (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza, levkopenija
Bolezni imunskega		alergijska	srbenje,	anafilaktična

¹ lahko povzroči življenjsko ogrožajoč izid

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

4.9. Preveliko odmerjanje

Simptomi Preveliki odmerki lahko povzročijo: znižanje krvnega tlaka, zvečano ali zmanjšano srčno frekvenco, hiperglikemijo, presnovno acidozo in hipoksijo, srčni zastoj, atrioventrikularne prevodne motnje in asistole, v hujših primerih tudi kardiogeni šok s pljučnim edemom in moteno zavestjo do kome.

Zdravljenje Zdravljenje poteka tako, da se čimprej odstrani učinkovino in ponovno vzpostavi stabilno kardiovaskularno stanje.

Po peroralnem jemanju zdravila je indicirano temeljito izpiranje želodca, po potrebi v kombinaciji z izpiranjem tankega črevesa in uporaba aktivnega oglja.

Zlasti v primerih zastrupitve z zdravili s počasnim sproščanjem, kakršno je tudi zdravilo Adalat OROS, 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). Serumska 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. Odmerke se prilagodi bolniku.

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, 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 multicentrični, dvojno slepi, 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 kakršnihkoli 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 % zmanjšal tveganje za primarni klinični izid študije učinkovitosti. Dokazali so, da je zdravilo Adalat OROS varen (smrt iz kakršnihkoli 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 pozitivne učineke na dva od treh vnaprej določenih sekundarnih ciljev študije. Vse smrti iz kakršnihkoli 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. Rezultat tretjega sekundarnega cilja »večji kardiovaskularni dogodki« ni pokazal razlik med obema zdravljenima skupinama ($P = 0,26$).

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. Ko bolnik pogoltne tableto, ostanejo med prehodom skozi črevesje biološko neaktivne sestavine tablete nespremenjene in se izločijo z blatom kot netopna lupina.

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. Plazemska koncentracija je največja približno 6 do 12 ur po prvem odmerku. Po večdnevnem 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, potreben

Občasni:	≥ 1/1.000 do < 1/100			
Redki:	≥ 1/10.000 do < 1/1.000			
Zelo redki:	< 1/10.000,			
neznana:	ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov			
Organski system (MedDRA)	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				agranulocitoza, levkopenija
Bolezni imunskega sistema		alergijska reakcija,	srbenje, koprivnica,	anafilaktična /anafilaktoidna

* neizrazito; spremenljivka plazemske koncentracije in časa

Porazdelitev Na plazemske beljakovine (albumin) se veže približno 95 % nifedipina. Po intravenski uporabi traja 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 v glavnem skozi ledvice, približno 5 do 15 % pa z žolčem v blato. Nespremenjen je samo v sledih (manj kot 0,1 %) v seču.

Izločanje Razpolovna doba izločanja nifedipina po dajanju konvencionalnih oblik (kapsul nifedipin) je 1,7 do 3,4 ure. Razpolovna doba 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; razpolovna doba izločanja je podobna razpolovni dobi izločanja konvencionalnih oblik. Pri bolnikih z motenim delovanjem ledvic v primerjavi z zdravimi prostovoljci niso opazili pomembnih sprememb. Pri bolnikih z motenim delovanjem jeter se je skupni očistek zmanjšal. V hudih primerih je treba odmerek zmanjšati (glejte poglavje 4.4).

5.3. Predklinični podatki o varnosti

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

Akutna toksičnost Akutno zastrupitev so raziskovali pri različnih živalskih vrstah. Ugotovitve so predstavljene 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 jim 13 tednov peroralno dajali 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 parenteralnem (i.v.) dajanju so psi 6 dni prenašali do 0,1 mg nifedipina (na kg telesne mase) na dan brez posledic. Intravensko dajanje 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 karcinogenega 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 zmanjšanega 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 nezadostno razvite, zarodki in plodovi (pri podganah, miših, kuncih) niso preživel, brejost je bila podaljšana/preživel 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 več od največjega priporočenega odmerka za ljudi.

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

4 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Adalat OROS 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu – PP/Al) Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu - AL/PVC/PVDC) Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: škatla z 28 tabletami (2 x 14 tablet v pretisnem omotu - AL/PVC/PVDC)

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo Adalat OROS je v lupini, ki omogoča počasno sproščanje zdravila v telesu. Ko se učinkovina absorbira, se prazna tableta 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

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

Adalat OROS 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-487/12 Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-488/12 Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 5363-I-489/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJ ZA PROMET

Adalat OROS 20 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 19. 6. 2006/15. 7. 2011 Adalat OROS 30 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 10. 11. 1997/17. 6. 2008 Adalat OROS 60 mg tablete s podaljšanim sproščanjem: 10. 11. 1997/17. 6. 2008

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10. 6. 2011