

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nifenova 30 mg depottabletter
Nifenova 60 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver depottablett inneholder 30 mg nifedipin
Hjelpestoffer med kjent effekt: 15 mg laktosemonohydrat per tablett

Hver depottablett inneholder 60 mg nifedipin
Hjelpestoffer med kjent effekt: 30 mg laktosemonohydrat per tablett

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Lys rød, bikonvekse, runde tabletter.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hypertensjon. Angina pectoris, fortrinnsvis som tilskudd til betablokkerbehandling. Forsøksvis ved variantangina (Prinzmetals angina).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Individuell dosering.

Hypertensjon: Behandlingen kan innledes med 30 mg én gang daglig og vanlig vedlikeholdsdose er 30 mg én gang daglig. Ved behov kan dosen økes til 60 mg daglig.

Angina pectoris: Initialt 30 mg daglig, kan økes til 60 mg. Hvis nødvendig opp til 120 mg én gang daglig (2 depottabletter à 60 mg).

Ytterligere informasjon for spesielle pasientgrupper

Pediatrik populasjon:

Sikkerhet og effekt av nifedipin hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for bruk av nifedipin ved hypertensjon er beskrevet i pkt. 5.1.

Pasienter med nedsatt leverfunksjon:

Pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon bør overvåkes nøye, og en dosereduksjon kan være nødvendig. Farmakokinetikken til nifedipin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Basert på farmakokinetiske data kreves ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tas en gang daglig med litt væske, fortrinnsvis om morgenen. Tablettene kan tas uavhengig av måltid. Grapefruktjuice skal unngås.

Depottablettene må svelges hele og skal ikke tygges, knuses eller deles.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. (se også pkt. 4.4)

Nifenova skal ikke brukes ved kardiovaskulært sjokk. Skal ikke brukes i kombinasjon med rifampicin da tilstrekkelige plasmanivåer av nifedipin ikke kan oppnås pga. enzyminduksjon (se pkt. 4.5).

Nifenova skal ikke brukes hos pasienter med Kock pose (ileostomi etter proktokolektomi).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Forsiktighet skal utvises hos pasienter med meget lavt blodtrykk (alvorlig hypotensjon med systolisk trykk lavere enn 90 mm Hg), i tilfeller med manifest hjertesvikt og i tilfeller med alvorlig aorta-stenose.

Nifedipin skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med nifedipin. Nifedipin skal kun brukes til kvinner med alvorlig hypertensjon dersom de ikke responderer på standardbehandling (se pkt. 4.6).

Bruk av nifedipin anbefales ikke under amming da utskillelse av nifedipin i morsmelk er rapportert og effektene av oral absorpsjon av små mengder nifedipin ikke er kjent (se pkt. 4.6).

Ved behandling under graviditet skal blodtrykket overvåkes nøye, også når nifedipin administreres sammen med intravenøs magnesiumsulfat, da kraftig blodtrykksfall kan oppstå og skade både mor og foster.

På grunn av det ufleksible materiale i depottablettene må forsiktighet utvises hos pasienter med alvorlig gastrointestinal forsnævring fordi obstruktive symptomer kan forekomme.

Unormalt kort transporttid gjennom mavetarmkanalen kan føre til at hele tablettinnholdet ikke rekker å frisettes. Dette kan skje ved kroniske diarétilstander (f.eks. Morbus Crohn, ulcerøs kolitt). Bezoar kan forekomme i svært sjeldne tilfeller og det kan bli påkrevet med kirurgisk intervensjon.

I enkelttilfeller er obstruktive symptomer beskrevet uten tidligere kjente gastrointestinale forstyrrelser.

Hvis det tas røntgenbilder med bariumkontrast kan Nifenova forårsake falske positive funn (dvs. tablettskall kan oppfattes som polypper).

Pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon må monitoreres nøye, og en dosereduksjon kan være nødvendig. Farmakokinetikken til nifedipin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2). Nifedipin skal derfor brukes med forsiktighet til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Nifedipin metaboliseres via cytokrom P450 3A4-systemet. Legemidler som er kjent for å hemme eller indusere dette enzymesystemet kan derfor forandre førstepassasjemetabolisme eller clearance av nifedipin (se pkt 4.5).

Legemidler som er hemmere av cytokrom P450 3A4-systemet kan føre til økte plasmakonsentrasjoner av nifedipin, f.eks.:

- Makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin)
- Anti-HIV proteasehemmere (f.eks. ritonavir)

- Antimykotiske azolderivater (f.eks. ketokonazol)
- Antidepressiver (f.eks. nefazodon og fluoksetin)
- Quinupristin/dalfopristin
- Valproinsyre
- Cimetidin.

Ved samtidig administrering av disse legemidlene bør blodtrykket kontrolleres, og hvis nødvendig bør en reduksjon av nifedipindosen overveies (se pkt 4.5).

Nifenova inneholder laktosemonohydrat. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler som påvirker nifedipin:

Nifedipin metaboliseres via cytokrom P450 3A4-systemet, som finnes både i intestinal mucosa og i lever. Preparater som hemmer eller induserer dette enzymesystemet kan derfor endre førstepassasje metabolismen (etter oral administrering) eller utskillelsen av nifedipin.

Graden og varigheten av interaksjonene må tas med i betraktningen når nifedipin administreres samtidig med følgende legemidler:

Rifampicin

Rifampicin induserer kraftig cytokrom P450 3A4-systemet. Ved samtidig administrering med rifampicin, er det en distinkt reduksjon av nifedipins biotilgjengelighet og dets effekt svekkes. Nifedipin i kombinasjon med rifampicin er derfor kontraindisert (se pkt. 4.3).

Ved samtidig administrering av følgende svake og moderate hemmere av cytokrom P450 3A4-systemet bør blodtrykket kontrolleres, og hvis nødvendig skal en reduksjon av nifedipindosen vurderes.

Makrolidantibiotika (f.eks. erytromycin)

Interaksjonsstudier med nifedipin og makrolidantibiotika er ikke utført. Visse makrolidantibiotika er kjent for å hemme cytokrom P450 3A4-mediert metabolisme av andre legemidler. Muligheten for en økning i plasmakonsentrasjonen av nifedipin kan derfor ikke utelukkes ved samtidig administrering (se pkt. 4.4). Azitromycin er strukturelt i slektskap med makrolidantibiotika, men er ingen cytokrom P450 3A4-hemmer.

Anti-HIV proteasehemmere (f.eks. ritonavir)

En klinisk interaksjonsstudie mellom nifedipin og visse anti-HIV proteasehemmere er foreløpig ikke utført. Det er kjent at preparater i denne klassen hemmer cytokrom P450 3A4-systemet. I tillegg er det vist *in vitro* at legemidler i denne klassen hemmer cytokrom P450 3A4-mediert metabolisme av nifedipin. På grunn av redusert first-pass metabolisme og redusert eliminasjon kan en markert økning av nifedipins plasmakonsentrasjoner ikke utelukkes ved samtidig administrering (se pkt. 4.4).

Antimykotiske azolderivater (f.eks. ketokonazol)

En formell interaksjonsstudie med nifedipin og antimykotiske azolderivater er foreløpig ikke utført. Preparater i denne klassen er kjent for å hemme cytokrom P450 3A4-systemet. Ved samtidig oral administrering med nifedipin, kan en vesentlig økning i den systemiske biotilgjengeligheten for nifedipin på grunn av en redusert first-pass metabolisme ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Fluoksetin

En klinisk interaksjonsstudie med nifedipin og fluoksetin er foreløpig ikke utført. Fluoksetin er *in vitro* vist å hemme cytokrom P450 3A4-mediert metabolisme for nifedipin. En økning i nifedipins plasmakonsentrasjon ved samtidig administrering av begge preparater kan derfor ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Nefazodon

En klinisk interaksjonsstudie med nifedipin og nefazodon er foreløpig ikke utført. Nefazodon er kjent for å hemme cytokrom P450 3A4-medierte metabolisme for andre legemidler. Ved samtidig administrering av begge legemidler kan en økning av nifedipins plasmakonsentrasjon derfor ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Quinupristin/Dalfopristin

Samtidig administrering av quinupristin/dalfopristin og nifedipin kan medføre økt plasmakonsentrasjon av nifedipin (se pkt. 4.4.).

Valproat

Ingen interaksjonsstudie med nifedipin og valproat er foreløpig utført. Fordi valproat er vist å øke plasmakonsentrasjoner for den strukturelt like kalsiumblokkeren nimodipin på grunn av enzymhemming, kan en økning av nifedipins plasmakonsentrasjon og derved en økning i effekt ikke utelukkes (se pkt. 4.4).

Cimetidin

På grunn av sin hemming av cytokrom P450 3A4-systemet, øker cimetidin plasmakonsentrasjonen av nifedipin og kan potensere den antihypertensive virkningen (se pkt. 4.4).

Ytterligere studier

Cisaprid

Samtidig administrering av cisaprid og nifedipin kan medføre øket plasmakonsentrasjon av nifedipin.

Cytokrom P450 3A4-induserende antiepileptiske legemidler som fenytoin, karbamazepin og fenobarbiturater

Fenytoin induserer cytokrom P450 3A4-systemet. Ved samtidig administrering med fenytoin er biotilgjengelighet for nifedipin redusert og effekten derved svekket. Når begge substanser gis samtidig bør effekten av nifedipin monitoreres og hvis nødvendig bør nifedipindosen økes. Hvis nifedipindosen økes ved samtidig administrasjon av begge substanser, bør en reduksjon av nifedipindosen overveies når fenytoinbehandlingen avsluttes.

Ingen interaksjonsstudier med nifedipin og karbamazepin eller fenobarbital er utført. Fordi begge legemidlene er vist å redusere plasmakonsentrasjonen for den strukturelt like kalsiumblokker nimodipin på grunn av enzyminduksjon, kan en reduksjon av nifedipins plasmakonsentrasjon og derved nedsatt effekt ikke utelukkes.

Effekten av nifedipin på andre legemidler:

Blodtrykksenkende legemidler

Nifedipin kan øke den blodtrykksenkende effekten av andre antihypertensiva som tas samtidig, som f.eks.:

- diuretika
- betablokkere
- ACE-hemmere
- Angiotensin 1 (A1)- reseptorantagonister
- andre kalsiumantagonister
- alfablokkere
- PDE5-hemmere
- alfa-metyldopa

Når nifedipin administreres samtidig med betablokkere bør pasienten monitoreres nøye fordi enkelte tilfeller av forverret hjertesvikt er kjent.

Digoksin

Samtidig administrering av nifedipin og digoksin kan forårsake redusert clearance av digoksin og derved en økning av plasmakonsentrasjonen for digoksin. Pasienten bør derfor kontrolleres for symptomer på digoksinoverdosering, og glykosiddosen om nødvendig reduseres på grunnlag av digoksinplasmakonsentrasjonen.

Kinidin

Ved samtidig administrering av nifedipin og kinidin er det i enkelttilfeller observert reduserte kinidinnivåer, eller etter seponering av nifedipin, en distinkt økning av kinidinkonsentrasjonen. Det anbefales derfor å følge kinidinkonsentrasjonen ved start eller avbrudd av nifedipindosering, og om nødvendig anbefales dosejustering av kinidindosen. I noen rapporter fra litteraturen er det sett økte plasmakonsentrasjoner av nifedipin ved samtidig administrering av begge legemidlene, mens det i andre litteraturreporter ikke er sett endringer i nifedipins farmakokinetikk. Hvis kinidin legges til eksisterende nifedipinbehandling bør blodtrykket monitoreres, og hvis nødvendig bør nifedipindosen reduseres.

Tacrolimus

Tacrolimus er vist å metaboliseres via cytokrom P450 3A4-systemet. Nylig publiserte data indikerer at dosen av tacrolimus administrert samtidig med nifedipin i enkelttilfeller kan reduseres. Ved samtidig administrering av begge preparatene, bør plasmakonsentrasjon av tacrolimus følges, og hvis nødvendig, bør en reduksjon av tacrolimusdosen overveies.

Interaksjoner mellom legemiddel og matvarer

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hemmer cytokrom P450 3A4-systemet. Administrering av nifedipin i kombinasjon med grapefruktjuice kan derfor føre til forhøyede plasmakonsentrasjoner og forlenget virkning av nifedipin på grunn av en redusert first-pass metabolisme eller redusert utskillelse. Som et resultat kan den blodtrykkssenkende virkning forsterkes. Etter regelmessig inntak av grapefruktjuice kan denne effekten vare minst 3 dager etter siste inntak. Inntak av grapefrukt/grapefruktjuice bør derfor unngås mens man tar nifedipin (se pkt. 4.2).

Interaksjoner vist å ikke eksistere

Ajmalin

Samtidig administrering av nifedipin og ajmalin har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Acetylsalisylsyre

Samtidig administrering av nifedipin og acetylsalisylsyre 100 mg har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk. Samtidig administrering av nifedipin endrer ikke virkningen på blodplateaggregering og blødningstid av acetylsalisylsyre 100 mg.

Benazepril

Samtidig administrering av nifedipin og benazepril har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Kandesartancileksetil

Samtidig administrering av nifedipin og kandesartancileksetil har ingen effekt på farmakokinetikken for noen av preparatene.

Debrisokvin

Samtidig administrering av nifedipin og debrisokvin har ingen effekt på farmakokinetikken for noen av preparatene.

Doksazosin

Samtidig administrering av nifedipin og doksazosin har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk

Irbesartan

Samtidig administrering av nifedipin og irbesartan har ingen effekt på irbesartans farmakokinetikk.

Omeprazol

Samtidig administrering av nifedipin og omeprazol har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Orlistat

Samtidig administrering av nifedipin og orlistat har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Pantoprazol

Samtidig administrering av nifedipin og pantoprazol har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Ranitidin

Samtidig administrering av nifedipin og ranitidin har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Rosiglitazon

Samtidig administrering av nifedipin og rosiglitazon har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Talinolol

Samtidig administrering av nifedipin og talinolol har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Triamteren hydroklorotiazid

Samtidig administrering av nifedipin og triamteren hydroklorotiazid har ingen effekt på nifedipins farmakokinetikk.

Andre typer interaksjoner

Nifedipin kan forårsake falske/gale forhøyede spektrofotometriske verdier for vanilinmandelsyre i urin. Målinger med high pressure liquid chromatography (HPLC) er imidlertid ikke påvirket.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Nifedipin skal ikke brukes under graviditet med mindre kvinnens kliniske tilstand krever behandling med nifedipin. Nifedipin skal kun brukes til kvinner med alvorlig hypertensjon dersom de ikke responderer på standardbehandling (se pkt. 4.4).

Det er ikke foretatt adekvate og velkontrollerte studier hos gravide kvinner.

Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon til å utelukke bivirkninger hos fosteret eller det nyfødte barnet.

Tilgjengelige kliniske data viser ingen spesifikk prenatal risiko. Det er imidlertid rapportert om økt forekomst av perinatal asfyksi, forløsning ved keisersnitt, premature fødsler samt nedsatt intrauterin vekst. Det er usikkert om disse rapportene skyldes underliggende hypertensjon, selve behandlingen eller er en spesifikk legemiddeffekt.

Amming

Nifedipin skiller ut i morsmelk. Konsentrasjonen av nifedipin i melken er nesten tilsvarende serumkonsentrasjonen hos moren. For formuleringer med umiddelbar frisetting anbefales det å utsette ammingen eller pumpe melk i 3–4 timer etter administrering for å redusere barnets eksponering for nifedipin (se pkt. 4.4).

Fertilitet

I enkelttilfeller av kunstig befruktning er kalsiumantagonister som nifedipin blitt assosiert med reversible biokjemiske endringer i spermatozas hodeseleksjon som kan forårsake svekket spermiefunksjon. Hos menn med gjentatte mislykkede forsøk på kunstig befruktning der ingen annen forklaring finnes, bør kalsiumantagonister som nifedipin overveies som en mulig grunn.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Reaksjonene på legemidlet kan variere i intensitet fra individ til individ og kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.8). Dette gjelder særlig i begynnelsen av behandlingen, ved bytte av legemiddel eller i kombinasjon med alkohol.

4.8 Bivirkninger

Bivirkninger fra placebokontrollerte studier med nifedipin sortert etter MedDRA frekvenskonvensjon og systemorganklasse. Vanlige bivirkninger er observert med en frekvens under 3% bortsett fra ødemer (9,9%) og hodepine (3,9%). Frekvensen av bivirkninger som er rapportert for produkter som inneholder nifedipin er oppsummert i tabellen under. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvensen defineres som vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) og sjeldne ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). Bivirkninger som kun er observert under den pågående sikkerhetsovervåkingen etter lansering, og for hvilke en frekvens ikke kunne estimeres, er angitt under ”ikke kjent” (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

System- organklasse	Vanlige $\geq 1\%$ til $< 10\%$	mindre vanlige $> 0,1\%$ til $< 1\%$	sjeldne $> 0,01\%$ til $< 0,1\%$	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Agranulocytose Leukopeni
Forstyrrelser i immunsystemet		Allergiske reaksjoner Allergisk ødem/ angioødem (inkludert ødem i larynks) ¹	Pruritus Urtikaria Utslett	Anafylaktisk/ anafylaktoid reaksjoner
Psykiatriske lidelser		Angstreaksjoner Søvnforstyrrelser		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer				Hyperglykemi
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vertigo Migrene Svimmelhet Tremor	Parestesi Dysetesi	Hypoestesi Somnolens
Øyesykdommer		Synsforstyrrelser		Smerte i øyet
Hjertesykdommer		Takykardi Palpitasjoner		Brystsmerter (angina pectoris)
Karsykdommer	Ødem (inkludert perifert ødem) Vasodilatasjon	Hypotensjon Synkope		
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		Neseblod Nesetetthet		Dyspné Lungeødem*
Gastrointestinale sykdommer	Forstoppelse	Gastrointestinal og abdominal smerte Kvalme Dyspepsi Flatulens	Gingival hyperplasi	Bezoar Dysfagi Intestinal obstruksjon Intestinalsår

System- organklasse	Vanlige ≥1% til < 10%	mindre vanlige >0,1% til < 1%	sjeldne >0,01% til < 0,1%	Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)
		Munntørhet		Oppkast Gastroøsofagal sfinkterinsuffisiens
Sykdommer i lever og galleveier		Forbigående stigning i leverenzymer		Gulsott
Hud og underhudssykdommer		Erytem		Toksisk epidermal nekrolyse Fotosensitiv allergisk reaksjon Palpabel purpura
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Muskelkramper Hevelse i ledd		Artralgi Myalgi
Sykdommer i nyre og urinveier		Polyuri Dysuri		
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer		Erekttil dysfunksjon		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Uvelhet	Uspesifikk smerte Frysninger		

¹ = kan resultere i livstruende situasjoner.

*tilfeller er rapportert ved bruk som tokolytisk legemiddel under graviditet (se pkt. 4.6).

Hos dialysepasienter med malign hypertensjon og hypovolemi kan det opptre et distinkt fall i blodtrykket som et resultat av vasodilatasjon.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning.

Dette gjøres via Statens legemiddelverk, Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Symptomer

Følgende symptomer er observert i alvorlige tilfeller av nifedipinforgiftning:

Bevisthetsforstyrrelser grensende til koma, blodtrykksfall, takykardi / bradykardi, hyperglykemi, metabolsk acidose, hypoksi, kardiogent sjokk med lungeødem.

Behandling av overdosering

Eliminering av aktiv substans og gjenopprettelse av stabile kardiovaskulære funksjoner prioriteres.

Etter oralt inntak er grundig mageskylling indisert, hvis nødvendig i kombinasjon med tynntarmskylling.

Spesielt i forgiftningstilfeller med depotpreparater som Nifenova må eliminasjonen være så fullstendig som mulig, tynntarmen inkludert, for å motvirke den påfølgende absorpsjon av aktiv substans som ellers vil finne sted.

Hemodialyse har ingen hensikt i det nifedipin ikke dialyseres, men plasmaforese anbefales (høy proteinbinding, relativt lavt distribusjonsvolum).

Bradykardi kan behandles symptomatisk med β -sympatomimetika, og i tilfeller med livstruende bradykardi kan midlertidig pacemaker være å anbefale.

Hypotensjon som følge av kardiovaskulært sjokk og arteriell vasodilatasjon kan behandles med kalsium (10 - 20 ml kalsiumglukonat 10% administrert langsomt i.v. og gjentatt hvis nødvendig). Dette kan medføre at serumkalsium når øvre normale / svakt forhøyede nivåer. Hvis det oppnås utilstrekkelig blodtrykksøkning med kalsium, administreres vasokonstringerende sympatomimetika som dopamin eller noradrenalin i tillegg. Dosering av disse preparater bestemmes kun i henhold til oppnådd effekt.

Ytterligere væske eller volum må administreres med forsiktighet på grunn av fare for overbelastning av hjertet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumantagonist av typen 1,4-hydropyridin, ATC-kode C08C A05

Virkningsmekanisme

Kalsiumantagonister reduserer den transmembrale innstrømming av kalsiumjoner inn i cellen gjennom de langsomme kalsiumkanaler. Nifedipin virker spesielt på celler i myokard og glatt muskulatur i koronararterier og perifere motstandskar.

Farmakodynamiske effekter

I hjertet dilaterer nifedipin koronararteriene, spesielt de store tilførselskar, selv i det frie veggsegment av delvis stenoserete kar. Videre reduserer nifedipin tonus i glatt muskulatur i koronararterier og forhindrer vasospasme. Resultatet er en øket poststenotisk blodgjennomstrømming og en øket oksygentilførsel. Samtidig reduserer nifedipin oksygenbehovet ved å senke perifer motstand (afterload). Regresjon av venstre ventrikelhypertrofi ses ved langtidsbehandling med nifedipin. Ved langtidsbehandling kan nifedipin også forebygge utvikling av nye aterosklerotiske lesjoner i koronararterier.

Nifedipin reduserer tonus i glatte muskler i arterioler, dette senker forhøyet perifer motstand og derved også blodtrykket. I begynnelsen av nifedipinbehandling kan det oppstå en forbigående reflektorisk økning i hjerterefrekvens og derved i hjertets hjerteminuttvolum. Imidlertid er denne økningen ikke nok til å kompensere for vasodilatasjonen. I tillegg øker nifedipin utskillelse av natrium og vann både ved kort- og langtidsbruk. Nifedipins blodtrykkssenkende effekt er spesielt uttalt hos hypertensive pasienter. I en multinasjonal, randomisert, dobbelblind, prospektiv studie på 6321 pasienter med hypertensjon og minst én risikofaktor i tillegg der pasientene ble fulgt i 3 til 4,8 år, reduserte nifedipin antallet kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser tilsvarende som standard kombinasjonsbehandling med diuretika.

I ACTION-studien, en multisenter, randomisert, placebokontrollert, og dobbeltblind studie med 5 års oppfølging som involverte 7665 pasienter med stabil angina pectoris og behandlet med foretrukket terapi, ble klinisk nytte av nifedipin eller placebo undersøkt. Det ble ikke vist forskjell i primært effektendepunkt (samlet død uansett årsak, akutt myokardinfarkt, refraktær angina pectoris, ny

åpenbar hjertesvikt, debilerende slag, og perifer revaskularisering) mellom pasienter som ble gitt nifedipin (n=3825) og pasienter på placebo (n=3840) (P=0,54).

I en predefinert subgruppeanalyse som omfattet 3997 anginapasier med hypertensjon ved studiestart, viste nifedipin en signifikant 13 % reduksjon i det primære effektendepunktet.

Sikkerhet ved bruk av Nifedipin er vist ved at det primære endepunktet for sikkerhet (samlet død uansett årsak, akutt myokardinfarkt, debilerende slag) var likt i begge behandlingsgruppene (P=0,86).

Tillegg av Nifedipin hadde positiv effekt på to av de tre predefinerte sekundære endepunktene. Samlet død, store kardiovaskulære hendelser, revaskularisering, og koronarangiografi ble redusert med 11% (P=0,0012), hovedsakelig på grunn av reduksjonen i behovet for koronarangiografi. Det var 150 færre tilfeller av koronarangiografi som første hendelse i nifedipingruppen sammenlignet med placebogruppen. Enhver vaskulær hendelse ble redusert med 9 % (P=0,027), den viktigste grunnen var redusert behov for perkutane koronarintervensjoner og bypasskirurgi. Til sammen var det 89 færre prosedyrer som første hendelse i nifedipingruppen sammenlignet med placebo. Utkommet av det tredje sekundære endepunktet, store kardiovaskulære hendelser, viste ingen forskjeller mellom de to behandlingensgruppene (P=0,26).

Pediatrik populasjon:

Begrenset informasjon om sammenligning av nifedipin med andre antihypertensiver er tilgjengelig for både akutt hypertensjon og vedvarende hypertensjon med ulike legemiddelformer og ulike doser. Antihypertensive effekter for nifedipin er vist, men doseringsanbefalinger, sikkerhet ved langtidsbehandling og effekt på kardiovaskulære resultater er ikke fastslått. Legemiddelformer for barn mangler.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Nifenova depottabletter er formulert slik at nifedipin frigjøres etter tilnærmet 0. ordens kinetikk (konstant frigjøringshastighet) via en membrankontrollert osmotisk trykkmekanisme i løpet av 24 timer. Effektive plasmakonsentrasjoner opprettholdes hele døgnet med 1 dose daglig. Utløsningshastigheten er uavhengig av gastrointestinal pH eller motilitet. Det tomme membransystemet utskilles i feces som et uoppløst skall.

Absorpsjon

Etter oral administrering absorberes nifedipin nesten fullstendig. Den systemiske tilgjengeligheten av oralt administrert hurtigvirkende nifedipin er 45 - 56 % på grunn av first-pass effekt. Ved steady-state, som oppnås etter den 3. dagsdosen, er biotilgjengelighet av Nifenova ca. 75 - 92% (enkeltdosestudier) av Nifenova tabletter. Dosering i nærvær av mat forsinket, men reduserer ikke absorpsjonen.

Plasmakonsentrasjoner av nifedipin øker med kontrollert hastighet etter en Nifenova dose og når et platå etter ca. 6 til 12 timer etter den første dosen. Etter flere dagers dosering, opprettholdes relativt konstante plasmakonsentrasjoner på dette nivå med minimale «peak to trough» fluktuasjoner i løpet av et 24 timers doseringsintervall (0,9 - 1,2).

Distribusjon

Nifedipin er ca. 95 % bundet til plasmaprotein (albumin). Distribusjonshalveringstid etter intravenøs administrasjon ble funnet å være 5 - 6 minutter.

Biotransformasjon

Etter oral administrasjon metaboliseres nifedipin i magesekkeveggen og i leveren, hovedsakelig ved oksidative prosesser. Disse metabolitter har ingen farmakodynamisk aktivitet.

Nifedipin utskilles i form av sine metabolitter hovedsakelig via nyrene og ca. 5 - 15 % via galle i feces. Det gjenfinnes bare spor (< 0,1 %) av omdannet substans i urinen.

Eliminasjon

Den endelige halveringstid er 6 - 11 timer for konvensjonelle nifedipin formuleringer . Den terminale halveringstid for Nifenova er ikke et meningsfylt parameter fordi det opprettholdes en platålike konsentrasjon ved frigjøring fra tablettene og absorpsjon. Etter frigjøring og absorpsjon av en siste dose faller plasmakonsentrasjonen tilslutt med en tilsvarende halveringstid som for konvensjonelle nifedipin tabletter.

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

I tilfeller med redusert nyrefunksjon er det ikke funnet vesentlige forskjeller sammenlignet med friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie som sammenlignet farmakokinetikken til nifedipin hos pasienter med lett (Child Pugh A) eller moderat (Child Pugh B) nedsatt leverfunksjon og pasienter med normal leverfunksjon, var oral clearance av nifedipin redusert med gjennomsnittlig 48 % (Child Pugh A) og 72 % (Child Pugh B). Som et resultat av dette økte AUC og C_{max} av nifedipin med henholdsvis gjennomsnittlig 93 % og 64 % (Child Pugh A) og med henholdsvis 253 % og 171 % (Child Pugh B), sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon. Farmakokinetikken til nifedipin er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons og utviklingstoksitet.

Akutt toksisitet

Akutt toksisitet er undersøkt hos flere dyrearter:

	LD ₅₀ (mg/kg)	
	<u>oral</u>	<u>i.v.</u>
Mus	494 (421-572)*	4,2 (3,8-4,6)*
Rotte	1022 (950-1087)*	15,5 (13,7-17,5)*
Kanin	250-500	2-3
Katt	~100	0,5-8
Hund	>250	2-3

*95 % konfidensnivå

Subakutt og kronisk toksisitet

Daglig oral administrering til rotter (50 mg/kg kroppsvekt) og til hunder (100 mg/kg kroppsvekt) i perioder på respektive 13 og 4 uker ble tolerert uten toksiske virkninger.

Etter parenteral (i.v.) administrering til hunder ble 0,1 mg/kg kroppsvekt/dag tolerert over en 6-dagersperiode uten skade. Daglig i.v. administrering av 2,5 mg/kg kroppsvekt til rotter over en periode på 3 uker ble også tolerert uten tegn på skade.

Kronisk toksisitet

Hunder tolererte inntil 100 mg/kg kroppsvekt som daglig oral dose over en periode på et år uten toksisk skade. Hos rotter forekom toksisk virkning ved konsentrasjoner over 100 ppm i føret (ca. 5-7 mg/kg kroppsvekt).

Karsinogenitet

En langtidsstudie hos rotter (2 år) viste ingen tegn på karsinogen effekt av nifedipin.

Mutagenitet

For å vurdere mutagene virkninger ble det på mus utført Ames test, Dominant-letal test og Mikronucleustest. Det ble ikke funnet tegn på mutagen effekt av nifedipin.

Reproduksjonstoksisitet

Nifedipin er vist å forårsake teratogen effekt hos rotter, mus og kaniner, inkludert digital anomali, misdannelser i ekstremitetene, spaltet gane, spaltet brystben og ribbensmisdannelser. Digital anomali og misdannelser i ekstremitetene er muligens et resultat av hemmet uterin blodgjennomstrømning, men er også observert hos dyr behandlet nifedipin kun etter endt organogenesen. Nifedipin ble forbundet med forskjellige embryotoksiske, placentatoksiske og føtotoksiske virkninger, inkludert forsinket føtal vekst (rotter, mus, kaniner), små placentaer og uutviklede chorioniske villi (aper), embryonisk og føtal død (rotter, mus, kaniner) og forlenget graviditet / nedsatt neonatal overlevelse (rotter; ikke vurdert hos andre arter).

Alle doser i forbindelse med de teratogene, embryotoksiske eller føtotoksiske virkningene hos dyr var toksiske for moren og flere ganger høyere enn anbefalt human maksimaldose.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Povidon
Talkum
Hydroksypropylcellulose
Karbomerer
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat
Laktosemonohydrat
Rødt jernoksid (E 172)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 4000
Dimetyl aminoetylmetakrylat-butylmetakrylat-metylmetakrylat kopolymer

6.2 Uforlikeligheter

Ingen.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning: Alu/ PVDC – PVC/PVDC (ugjennomsiktig)

30 og 100 depottabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Alternova A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

11-8452 (30 mg)

11-8453 (60 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

21.10.2013

10. OPPDATERINGSDATO

09.02.2024