

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nifedipine Retard EG 30 mg tabletten met verlengde afgifte
Nifedipine Retard EG 60 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nifedipine Retard EG 30 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet bevat 30 mg nifedipine.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 15 mg lactosemonohydraat.

Nifedipine Retard EG 60 mg tabletten met verlengde afgifte
Elke tablet bevat 60 mg nifedipine.

Hulpstof met bekend effect: Elke tablet bevat 30 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten met verlengde afgifte.

Ronde biconvexe tabletten met een lichtrode kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Chronisch stabiele angina pectoris (inspanningsangor).
- Chronische behandeling van primaire (essentiële) en secundaire hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling (alook de posologie) moet zoveel mogelijk aangepast worden aan de ernst van de aandoening, de reactie van de patiënt op het geneesmiddel en een evaluatie van zijn mogelijke therapietrouw.

Chronische stabiele angina pectoris (inspanningsangor) De gebruikelijke dosering bedraagt 1 x per dag 1 tablet Nifedipine Retard EG 30 mg tabletten met verlengde afgifte.

Indien nodig kan men de dagdosis traspgevijs verhogen in functie van de individuele behoeften tot 1 x 60 mg (2 tabletten Nifedipine Retard EG 30 mg of 1 tablet Nifedipine Retard EG 60 mg, 's morgens) en tot een maximale dosis van 1 x 120 mg.

Indien men Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte wil gebruiken in de periode die volgt op een hartinfarct, zal men de behandeling ten vroegste starten na acht dagen volgend op het hartinfarct, wanneer de bloedsomloop zich gestabiliseerd heeft.

Hypertensie

De gebruikelijke dosis bedraagt 1 x per dag 1 tablet Nifedipine Retard EG 30 mg tabletten met verlengde afgifte.

Indien nodig kan men de dagdosis verhogen in functie van de individuele behoeften tot 1 x 60 mg (in eenmaal 2 tabletten Nifedipine Retard EG 30 mg of 1 tablet Nifedipine Retard EG 60 mg).

Specifieke patiëntengroepen

Geriatrische patiënten

Uit farmacokinetische gegevens voor Nifedipine Retard EG is gebleken dat een dosisaanpassing bij patiënten ouder dan 65 jaar niet noodzakelijk is.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Bij nierinsufficiëntie moet men zoals bij normale nierfunctie doseren, maar er dient echter wel op eventuele intolerantie-verschijnselen te worden gelet.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is een zorgvuldige controle vereist en indien nodig kan een vermindering van de dosis noodzakelijk zijn.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nifedipine bij kinderen jonger dan 18 jaar is niet vastgesteld. De gegevens die op dit moment beschikbaar zijn over het gebruik van nifedipine bij hypertensie zijn beschreven in rubriek 5.1.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Over het algemeen neemt men Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte 's morgens in, *zonder te kauwen* met een beetje vloeistof, onafhankelijk van de maaltijden.

Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte mogen niet geplet of gedeeld worden.

Behandelingsduur

De duur van de behandeling hangt af van de aard van de primaire aandoening.

4.3 Contra-indicaties

Nifedipine Retard EG mag niet gebruikt worden:

- bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- in combinatie met rifampicine aangezien geen efficiënte plasmaspiegels van nifedipine behaald kunnen worden als gevolg van enzyminductie (zie rubriek 4.5)
- bij cardiovasculaire shock
- bij instabiele angor
- in geval van acuut myocardinfarct
- de eerste acht dagen na een myocardinfarct
- bij patiënten met een continent stoma of Kock pouch (ileostoma na proctocolectomie)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met zeer lage bloeddruk (ernstige hypotensie met systolische bloeddruk onder 90 mm Hg), in geval van manifeste hartinsufficiëntie en ernstige aortastenose.

Bij dialysepatiënten met maligne hypertensie en hypovolemie is voorzichtigheid geboden, daar een duidelijke bloeddrukdaling door vasodilatatie kan ontstaan bij gebruik van nifedipine.

Uit klinisch-farmacologisch onderzoek met nifedipine is geen negatieve beïnvloeding van de nierfunctie af te leiden, noch van de hematopoëse.

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is een zorgvuldige controle vereist en in ernstige gevallen kan een vermindering van de dosis noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2).

In zeldzame gevallen werd in kortlopende studies hyperglykemie vastgesteld; in langlopende studies werd dit nooit gemeld. Vooral bij patiënten met diabetes mellitus dient hiermee rekening gehouden te worden. Nifedipine heeft geen diabetogeen effect.

Bij gelijktijdige toediening van nifedipine en β -receptor-blokkers moet de patiënt nauwkeurig gecontroleerd worden, daar het tot sterke hypotensie, soms zelfs tot hartinsufficiëntie kan leiden.

Dihydropyridines kunnen acute bloeddrukdaling veroorzaken, wat kan leiden tot hypoperfusie (paradoxe angor) en reflectoire tachycardie. Het optreden van myocardinfarct werd beschreven in geïsoleerde gevallen, hoewel het onmogelijk was dit te onderscheiden van het natuurlijk verloop van de onderliggende aandoening.

De Nifedipine Retard EG tabletten zijn niet vervormbaar. Daarom is voorzichtigheid geboden wanneer men de Nifedipine Retard EG tabletten toedient aan patiënten met vooraf bestaande ernstige maagdarfvernauwingen, omdat obstructieve symptomen kunnen optreden (zie rubriek 4.8 'Bijwerkingen'). Het optreden van een bezoar kan een heelkundige ingreep vergen.

In enkele gevallen zijn obstructieve symptomen beschreven zonder gekende voorgeschiedenis van gastro-intestinale symptomen.

Bij bariumsulfaat contrastradiografie kan de aanwezigheid van de onoplosbare Nifedipine Retard EG tabletten in het lichaam leiden tot foutieve conclusies (bv. interpretatie als poliepen).

Nifedipine mag niet gebruikt worden tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nifedipine vereist. Nifedipine dient te worden voorbehouden voor vrouwen met ernstige hypertensie die niet reageren op de standaardtherapie (zie rubriek 4.6).

Nauwgezette controle van de bloeddruk moet uitgevoerd worden, ook wanneer nifedipine samen met intraveneus magnesiumsulfaat toegediend wordt. In dit geval bestaat de mogelijkheid tot een plotse bloeddrukdaling die zowel voor de moeder als het kind schadelijk kan zijn.

Nifedipine wordt niet aanbevolen voor gebruik in de periode dat borstvoeding wordt gegeven aangezien er meldingen zijn geweest dat nifedipine in de moedermelk wordt uitgescheiden en het effect van orale absorptie van geringe hoeveelheden niet bekend is (zie rubriek 4.6).

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 3A4 systeem. Geneesmiddelen waarvan gekend is dat ze dit enzymstelsel inhiberen of induceren, kunnen het 'first pass' metabolisme of de klaring van nifedipine wijzigen (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelen met een inhiberende werking op het cytochroom P450 3A4 systeem kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van nifedipine. Voorbeelden hiervan zijn:

- macrolide antibiotica (bv. erythromycine)
- anti-HIV protease inhibitoren (bv. ritonavir)
- azole antimycotica (bv. ketoconazole)
- de antidepressiva nefazodon en fluoxetine
- quinupristine/dalfopristine
- valproïnezuur
- cimetidine

Bij gelijktijdig gebruik met deze geneesmiddelen, dient de bloeddruk opgevolgd te worden en indien nodig, dient een verlaging van de dosis nifedipine overwogen te worden.

Voor gebruik in specifieke patiëntengroepen, zie rubriek 4.2.

Nifedipine Retard EG bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die de werking van nifedipine beïnvloeden:

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 3A4 systeem, gelokaliseerd in de intestinale mucosa en in de lever. Geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze dit enzymstelsel inhiberen of induceren, kunnen dus het 'first-pass'-effect (na orale toediening) of de klaring van nifedipine beïnvloeden (zie rubriek 4.4).

Zowel de mate als de duur van de interacties moeten in rekening gebracht worden wanneer nifedipine samen met volgende geneesmiddelen toegediend wordt:

Rifampicine

Rifampicine induceert sterk het cytochroom P450 3A4 systeem. In combinatie met rifampicine is de biologische beschikbaarheid van nifedipine duidelijk kleiner en zijn doeltreffendheid lager. Daarom is het gebruik van nifedipine in combinatie met rifampicine tegenaangewezen (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening van de volgende zwakke of matige inhibitoren van het cytochroom P450 3A4 systeem dient de bloeddruk opgevolgd te worden en indien nodig, een verlaging van de dosis nifedipine te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Macrolide antibiotica (bv. erythromycine)

Er werden geen interactiestudies uitgevoerd tussen nifedipine en macrolide antibiotica. Van sommige macrolide antibiotica is bekend dat ze het CYP3A4 gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen inhiberen.

De mogelijkheid op een verhoging van de nifedipine plasmaspiegels bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen kan dus niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Azithromycine heeft geen inhiberende werking op het CYP3A4 systeem, hoewel het structureel nauw verwant is met de groep van de macrolide antibiotica.

Anti-HIV protease inhibitoren (bv. ritonavir)

Er werden nog geen klinische studies uitgevoerd om de mogelijke wisselwerking tussen nifedipine en bepaalde anti-HIV protease inhibitoren te onderzoeken. Van geneesmiddelen van deze groep is bekend dat ze het cytochroom P450 3A4 systeem inhiberen. Bovendien werd aangetoond dat geneesmiddelen uit deze groep *in vitro* het P450 3A4 gemedieerde metabolisme van nifedipine inhiberen.

Daarom kan bij gelijktijdige toediening met nifedipine een uitgesproken stijging van de nifedipine plasmaconcentraties, door een verlaagd ‘first pass’-metabolisme en verminderde eliminatie, niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Azole antimycotica (bv. ketoconazole)

Een formele interactiestudie die de mogelijke wisselwerking tussen nifedipine en bepaalde azole antimycotica bestudeert, werd tot hiertoe nog niet uitgevoerd. Van deze groep van geneesmiddelen is bekend dat zij het cytochroom P450 3A4 systeem inhiberen. Bij gelijktijdige orale toediening met nifedipine kan een aanzienlijke toename van de systemische biologische beschikbaarheid van nifedipine, door een verlaagd ‘first pass’-metabolisme, niet uitgesloten worden. (zie rubriek 4.4).

Fluoxetine

Er werden nog geen klinische studies uitgevoerd om de mogelijke wisselwerking tussen nifedipine en fluoxetine te onderzoeken. Van fluoxetine is het aangetoond dat het *in vitro* het cytochroom P450 3A4 gemedieerde metabolisme van nifedipine inhibeert. Een stijging van de nifedipine plasmaspiegels bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen kan dus niet worden uitgesloten. (zie rubriek 4.4).

Nefazodon

Er werden nog geen klinische studies uitgevoerd om de mogelijke wisselwerking tussen nifedipine en nefazodon te onderzoeken. Van nefazodon is bekend dat het een inhibitor is van het cytochroom P450 3A4 gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen. Een toename van de nifedipine plasmaspiegels bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen kan niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Quinupristine/Dalfopristine

Gelijktijdige toediening van quinupristine/dalfopristine en nifedipine kan leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van nifedipine (zie rubriek 4.4).

Valproïnezuur

Er werden geen formele studies uitgevoerd om de mogelijke wisselwerking tussen nifedipine en valproïnezuur te onderzoeken. Van valproïnezuur is bekend dat het de plasmaspiegels van de structureel verwante calciumantagonist nimodipine verhoogt door enzyminhibitie; een verhoging van de nifedipine plasmaconcentraties en dus een verhoogde werkzaamheid kunnen bijgevolg niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Cimetidine

Door zijn inhiberend effect op het cytochroom P450 3A4, verhoogt cimetidine de plasmaconcentraties van nifedipine en kan het de bloeddrukverlagende werking versterken (zie rubriek 4.4).

Het aanverwante ranitidine beïnvloedt de farmacokinetiek van nifedipine niet.

Andere studies:

Cisapride

Gelijktijdige toediening van cisapride en nifedipine kan leiden tot verhoogde nifedipine plasmaspiegels.

Anti-epileptica (bv. fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital) die het cytochroom P450 3A4 systeem induceren

Fenytoïne induceert het cytochroom P450 3A4 systeem. Bij gelijktijdige inname met fenytoïne vermindert de biologische beschikbaarheid van nifedipine en dus zijn doeltreffendheid. Wanneer beide geneesmiddelen tegelijk gebruikt worden, moet de klinische respons op nifedipine in het oog gehouden worden en indien nodig, overwogen worden de nifedipinedosis te verhogen. Indien de nifedipinedosis verhoogd werd tijdens gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen, dient een verlaging van de dosis overwogen te worden na het beëindigen van de behandeling met fenytoïne.

Er werden geen formele studies uitgevoerd om de mogelijke wisselwerking tussen nifedipine en carbamazepine of fenobarbital te onderzoeken. Vermits aangetoond werd dat beide geneesmiddelen door enzyminductie de plasmaspiegels van de structureel verwante calciumantagonist nimodipine doen dalen, kan een vermindering van de nifedipine plasmaconcentraties en dus een daling van zijn doeltreffendheid niet uitgesloten worden.

Invloed van nifedipine op andere geneesmiddelen

Bloeddrukverlagende middelen

Nifedipine kan het bloeddrukverlagende effect versterken van andere, gelijktijdig toegediende antihypertensiva zoals:

- diuretica
- β -blokkers
- ACE-inhibitoren
- Angiotensine 1 (AT1) receptor antagonisten
- andere calciumantagonisten
- α -adrenerge blokkers
- PDE5-inhibitoren
- α -methyldopa

Wanneer nifedipine tegelijk met β -blokkers toegediend wordt, moet de patiënt nauwkeurig opgevolgd worden, omdat bekend is dat zich in geïsoleerde gevallen verergering van hartfalen kan ontwikkelen.

Digoxine

De behandeling door hartglycosiden kan gedurende de Nifedipine Retard EG therapie begonnen en/of voortgezet worden. De gelijktijdige toediening van nifedipine en digoxine kan leiden tot een verlaagde klaring van digoxine en dus verhoogde plasmaspiegels van digoxine. De patiënt moet dus als voorzorgsmaatregel gecontroleerd worden op symptomen van digoxine-overdosering en, indien nodig, moet de dosis digoxine verlaagd worden rekening houdend met de digoxine plasmaspiegels.

Kinidine

In individuele gevallen werd bij gelijktijdige toediening van nifedipine en kinidine een verlaging van de kinidine plasmaspiegels of na stoppen van nifedipine, een duidelijke stijging van de kinidine plasmaspiegels vastgesteld. Om deze reden wordt monitoring van de kinidineplasmaspiegels aanbevolen wanneer nifedipine toegevoegd wordt aan een kinidine behandeling of gestopt wordt bij combinatie van beide producten. Indien nodig, is aanpassing van de kinidine dosis aanbevolen.

Sommige auteurs meldden verhoogde nifedipine plasmaconcentraties bij gebruik van de combinatie, terwijl anderen geen wijziging van de nifedipine farmacokinetiek opmerkten.

Het verdient dus aanbeveling de bloeddruk zorgvuldig op te volgen, wanneer kinidine toegevoegd wordt aan een bestaande behandeling met nifedipine. Indien nodig, dient de dosis nifedipine verlaagd te worden.

Tacrolimus

Voor tacrolimus werd aangetoond dat het gemetaboliseerd wordt via het cytochroom P450 3A4 systeem. Recent gepubliceerde data geven aanwijzingen dat de dosis tacrolimus, indien gelijktijdig met nifedipine toegediend, in individuele gevallen verlaagd kan worden. Bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen is het raadzaam de tacrolimus plasmaspiegels te controleren en indien nodig, een verlaging van de dosis tacrolimus te overwegen.

Diltiazem

Diltiazem verlaagt de nifedipine uitscheiding. Voorzichtigheid is aangewezen in geval van combinatie van beide geneesmiddelen en een verlaging van de nifedipinedosis kan overwogen worden.

Interactie met voeding:

Pompelmoessap

Pompelmoessap inhibeert het cytochroom P450 3A4 systeem. Toediening van nifedipine samen met pompelmoessap resulteert dus in verhoogde plasmaspiegels en verlengde werkingsduur van nifedipine door een verlaagd 'first pass'-metabolisme of een verlaagde klaring. Als gevolg hiervan kan het bloeddrukverlagende effect dus versterkt zijn. Na regelmatige consumptie van pompelmoessap kan dit effect nog ten minste 3 dagen aanhouden na de laatste consumptie.

Pompelmoes en pompelmoessap moeten dus vermeden worden tijdens een behandeling met nifedipine (zie rubriek 4.2).

Farmacodynamische interacties

De antihypertensieve werking van nifedipine kan door andere antihypertensieve middelen versterkt worden. Bij een dergelijke combinatiebehandeling is een regelmatige controle van de patiënt aanbevolen.

De combinatie van nifedipine met β -receptor-blokkers, diuretica of nitraten is mogelijk. In dit geval moet men rekening houden met het synergistisch effect van de antiangineuze en antihypertensieve werking.

De voor bovengenoemde geneesmiddelen geldende contra-indicaties en voorzorgsmaatregelen moeten in acht genomen worden.

Opletten is aangewezen bij gelijktijdige inname van nifedipine en β -receptor-blokkers. Dit geldt vooral bij de intraveneuze toediening van de β -blokker.

Bij gelijktijdige toediening van nifedipine en β -receptor-blokkers moet de patiënt nauwkeurig gecontroleerd worden, daar het tot sterke hypotensie, soms zelfs tot hartinsufficiëntie kan leiden.

Andere vormen van interactie:

Er bestaan geen interacties tussen nifedipine en anticoagulantia evenmin als tussen nifedipine en antiaggregantia.

Nifedipine kan bedrieglijk verhoogde waarden van vanillyl-amandelzuur in de urine veroorzaken bij bepaling door spectrofotometrie. Bepaling door HPLC wordt echter niet beïnvloed.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Nifedipine mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nifedipine noodzakelijk maakt. Nifedipine dient te worden voorbehouden voor vrouwen met ernstige hypertensie, die niet reageren op de standaardtherapie (zie rubriek 4.4).

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen.

Er bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid voor het ongeboren en het pasgeboren kind te beoordelen.

In dieronderzoek is aangetoond, dat nifedipine embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniciteit veroorzaakt (zie rubriek 5.3)

Op basis van de beschikbare klinische gegevens is er geen specifiek prenataal risico geïdentificeerd. Een toename van perinatale asfyxie, geboorte door keizersnede evenals prematuriteit en intra-uteriene

groei retardatie werd echter gemeld. Het is onduidelijk of deze meldingen het gevolg zijn van de onderliggende hypertensie, de behandeling daarvan of van een specifiek effect van het geneesmiddel.

Acuut longoedeem is waargenomen als calciumantagonisten, waaronder nifedipine, gebruikt werden als een tocolytisch middel tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.8), vooral in gevallen van meerlingzwangerschap (tweelingen of meer), bij intraveneuze toediening en/of gelijktijdig gebruik van bèta-2 agonisten.

Borstvoeding

Nifedipine gaat over in de moedermelk. De nifedipine concentratie in de moedermelk is bijna vergelijkbaar met de serumconcentratie bij de moeder. Voor formuleringen met onmiddellijke afgifte wordt voorgesteld het geven van borstvoeding of afkolven 3 tot 4 uur uit te stellen na toediening van het geneesmiddel om de blootstelling van de zuigeling aan nifedipine te verminderen (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

In geïsoleerde gevallen van in-vitro fertilisatie veroorzaakten calciumantagonisten, zoals nifedipine, reversibele biochemische veranderingen in spermatozoïden met als gevolg stoornissen van de spermafunctie. Bij deze mannen bij wie herhaaldelijk geen resultaat geboekt wordt na in-vitro fertilisatie, zouden calciumantagonisten, zoals nifedipine, als mogelijke oorzaak kunnen worden beschouwd, indien geen andere verklaring voorhanden is.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Reacties op het geneesmiddel, welke afhankelijk van de persoon verschillen in intensiteit, kunnen de bekwaamheid om een voertuig te besturen of machines te gebruiken verminderen (zie rubriek 4.8). Dit geldt vooral bij het begin van de behandeling, bij wijzigen van medicatie en gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Ongewenste effecten gebaseerd op placebogecontroleerde studies met nifedipine worden in de tabel hieronder weergegeven. Deze werden geklasseerd volgens CIOMS III frequentie categorieën en verzameld uit zowel de database van de klinische studie (nifedipine n=2661, placebo n=1486, status op 22 februari 2006) als de ACTION-studie (nifedipine n=3825, placebo n=3840). De ongewenste effecten geklasseerd onder 'vaak' hadden een frequentie lager dan 3% met uitzondering van oedeem (9,9%) en hoofdpijn (3,9%).

Een overzicht van de frequenties van de ongewenste effecten gerapporteerd voor nifedipine bevattende producten bevindt zich in de tabel hieronder. Binnen elke frequentiegroep worden de ongewenste effecten aangegeven in volgorde van dalende ernst.

Frequenties zijn gedefinieerd als: vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$). De ongewenste effecten alleen geobserveerd tijdens postmarketing surveillance, en waarvoor geen frequentie kon geëvalueerd worden, staan in de kolom "niet bekend".

Klinische Omschrijving	Vaak	Soms	Zelden	Onbekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose, leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie, allergisch oedeem/ angio-oedeem (met inbegrip van oedeem van de	Pruritus, urticaria, rash	Anafylactische / anafylactoïde reacties

		larynx, mogelijk levensbedreigend)		
Psychische stoornissen		Angstreacties, slaapstoornissen		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Duizeligheid, migraine, draaierigheid, tremor	Paresthesie/dysesthesie	Hypo-esthesie, slaperigheid,
Oogaandoeningen		Gezichtsstoornissen		Oogpijn
Hartaandoeningen		Tachycardie, palpities		Pijn op de borst (angina pectoris)
Bloedvataandoeningen	Oedeem (inclusief perifeer oedeem), vasodilatatie	Hypotensie, syncope		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neusbloedingen, neusverstopping		Dyspnoe, longoedeem*
Maagdarmsstelselaandoeningen	Constipatie	Gastro-intestinale en abdominale pijn, misselijkheid, dyspepsie, flatulentie, droge mond	Hyperplasie van het tandvlees	Bezoar, dysfagie, intestinale obstructie, darmulcus, braken, insufficiëntie van de gastro-oesofageale sfincter
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande stijging van de leverenzymen		Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem		Toxische epidermale necrolyse, fotosensitiviteit (allergische reactie), voelbare purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierkrampen, gezwollen gewrichten		Artralgie, myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie, dysurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Malaise	Onspecifieke pijn, rillingen		

*gevallen zijn gemeld bij gebruik als tocolytisch middel tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Bij dialysepatiënten met maligne hypertensie en hypovolemie kan een uitgesproken bloeddrukdaling optreden als gevolg van vasodilatatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website: www.fagg.be.

4.9 Overdosering

Symptomen

De volgende symptomen werden gerapporteerd in geval van ernstige intoxicatie met nifedipine:

Bewustzijnsstoornissen gaande tot coma, bloeddrukval, tachycardische/bradycardische hartritmestoornissen, hyperglykemie, metabolische acidose, hypoxie, cardiogene shock met pulmonair oedeem.

Behandeling

Wat betreft de behandeling, zijn de eliminatie van de actieve stof en het herstel van een stabiele cardiovasculaire toestand prioritair.

Na orale inname is een grondige maagspoeling geïndiceerd, indien nodig in combinatie met irrigatie van de dunne darm.

Vooral in geval van intoxicatie met nifedipine formuleringen met vertraagde afgifte, zoals Nifedipine Retard EG, moet de eliminatie zo volledig mogelijk zijn, ook uit de dunne darm, om de anders onvermijdelijke verdere absorptie van de actieve stof te voorkomen.

Hemodialyse heeft geen nut, vermits nifedipine niet dialyseerbaar is, maar plasmaferese is aangeraden (hoge plasmaproteïnebinding, relatief laag distributievolume).

Bradycardische hartritmestoornissen kunnen symptomatisch behandeld worden met bètasymphomimetica, en indien levensbedreigend, is het raadzaam tijdelijk een pacemaker te plaatsen.

Hypotensie als resultaat van cardiogene shock en arteriële vasodilatatie kan worden behandeld met calcium (10-20 ml van een 10% calciumgluconaatoplossing traag intraveneus, te herhalen indien noodzakelijk). Hierdoor kan het serumcalciumgehalte de bovenste waarde van normaal bereiken of licht overschrijden. Indien met de calciumtoediening een onvoldoende bloeddrukstijging verwezenlijkt wordt, kunnen additioneel vaatvernauwende sympathomimetica, zoals dopamine of noradrenaline, toegediend worden. De dosering van deze geneesmiddelen wordt uitsluitend bepaald door het verkregen effect.

Bijkomende vloeistoftoediening of volume-aanvulling dient met omzichtigheid te gebeuren omwille van het gevaar het hart te overbelasten.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: selectieve calciumkanaalblokkers, ATC-code: C08CA05.

Nifedipine, het actief bestanddeel van Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte, maakt deel uit van de klasse der dihydropyridine calciumantagonisten (calcium entry-blokkers). Nifedipine inhibeert de influx van calciumionen o.a. in de myocardcellen en in de gladde spiercellen van de kransslagaders en de perifere vaten.

Dit basismechanisme resulteert in:

1. Dierexperimenteel: rechtstreekse vermindering van de zuurstofbehoefte van het myocard door inwerking op de energieverbruikende metabolische processen in de myocardcellen. Door inhibitie van

de calciuminflux gaat de ATP-consumptie dalen, de behoefte aan energetische fosfaten wordt verminderd en zuurstof gespaard.

2. Bij de mens: vermindering van de zuurstofbehoefte door een reductie van de perifere weerstand; door de dilatatie van de perifere bloedvaten ontstaat een antihypertensief effect en een daling van de nabelasting (afterload).
3. Bij de mens: coronaire dilatatie, inhibitie van coronaire spasmen en poststenotische verbetering van de doorbloeding, vooral ook in de extramurale gebieden die bijzonder door arteriosclerose bedreigd worden.
4. Dierexperimenteel: cardioprotectieve werking: bescherming van het hart ten opzichte van functionele en structurele beschadigingen door het voorkomen van intracellulaire calciumophoping en uitputting van de ATP van de myocardvezels.

Nifedipine heeft dus enerzijds een sterke antihypertensieve werking door de vermindering van de weerstand in de perifere vaten, anderzijds een sterke antiangineuze werking met een aanzienlijke vermindering van de frequentie, de hevigheid en de duur van de angor-crisis.

Nifedipine zorgt ook voor een vermindering van het nitroglycerineverbruik, een normalisatie of verbetering van de ischemische ECG-veranderingen en een aanzienlijke verhoging van de belastbaarheid van de patiënt.

Bij therapeutische dosering werkt nifedipine niet cardiodepressief (negatief inotroop), maar heeft het eerder een mild positief inotroop effect (uitgezonderd bij intracoronaire toediening).

In een multicenter, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, dubbelblinde studie (ACTION), met een opvolgingsperiode van 5 jaar en met 7665 patiënten met stabiele angina pectoris, werden in het kader van onderzoek naar de beste standaardbehandeling, de klinische resultaten van nifedipine CR versus placebo onderzocht.

Het primaire eindpunt (combinatie van sterftcijfer, ongeacht oorzaak, het voorkomen van acuut myocardinfarct, refractaire angina, nieuw apparent hartfalen, infarct met morbus en perifere herversacularisatie) was niet verschillend tussen de patiëntengroep met nifedipine CR (n=3825) en de placebogroep (n=3840) (P=0,54).

Bij analyse van een vooraf bepaalde subgroep van 3997 angina patiënten met eveneens base-line hypertensie, bleek dat nifedipine CR leidde tot een significante reductie van 13% op het primaire eindpunt voor werkzaamheid.

De veiligheid van nifedipine CR werd aangetoond doordat het primaire eindpunt voor veiligheid (combinatie van het sterftcijfer, ongeacht oorzaak, het aantal acute myocardinfarcten en infarcten met morbus) vergelijkbaar was in beide groepen (P=0,86).

Nifedipine CR had een positief effect op twee van de drie vooraf bepaalde secundaire eindpunten. De combinatie van het sterftcijfer, de frequentie van majeure cardiovasculaire accidenten, herversacularisatie en de uitvoering van coronaire angiografieën (CAG's) daalde met 11% (P=0,0012). De voornaamste reden van deze verlaging was de uitgesproken verlaging van de noodzaak van uitvoeren van coronaire angiografieën.

In vergelijking met de placebogroep, werden er 150 CAG's minder uitgevoerd als eerste voorval bij de nifedipine-groep. Het volledige aantal cardiovasculaire voorvallen daalde met 9% (P=0,027), voornamelijk door de minder frequente noodzaak tot percutane coronaire interventies en bypass chirurgie. In het totaal werden er 89 procedures minder uitgevoerd in de nifedipine-groep als in de placebogroep. De analyse van het derde secundaire eindpunt (majeure cardiovasculaire voorvallen) toonde geen verschillen tussen de twee groepen (P=0,26).

Pediatrische patiënten

Er is beperkte informatie over de vergelijking van nifedipine met andere antihypertensiva beschikbaar voor zowel acute hypertensie als langdurige hypertensie met verschillende toedieningsvormen in verschillende doseringen. De antihypertensieve effecten van nifedipine zijn aangetoond, maar de dosisaanbevelingen, veiligheid op lange termijn en effect op cardiovasculaire resultaten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen pediatrische toedieningsvormen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Het actief bestanddeel van Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte (nl. nifedipine) wordt voor 90% of soms nog meer geresorbeerd en heeft een hoge biologische beschikbaarheid (40 - 60%). In het spijsverteringskanaal wordt de grootste hoeveelheid van de substantie in de dunne darm geresorbeerd.

Biotransformatie/Eliminatie

Nifedipine heeft een korte halveringstijd van ca. 2 - 4 uur. Ook bij langdurige behandeling treedt geen cumulatie van de onveranderde actieve stof op. Zowel de actieve stof van Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte als haar inactieve metabolieten zijn voor het grootste deel in het serum aan proteïnen gebonden (voor 99% aan albumine). De niet aan serumproteïnen gebonden delen verspreiden zich snel in de organen en de weefsels.

De actieve substantie van Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte wordt bijna volledig in het organisme gemetaboliseerd; alleen sporen van onveranderde substantie worden renaal uitgescheiden. De metabolieten worden in de urine en in het serum gevonden. Ze zijn farmacologisch niet actief. Het niet-renaal uitgescheiden deel wordt via lever en galblaas fecaal uitgescheiden.

Kenmerken van de tablet

De werking van Nifedipine Retard EG tabletten met verlengde afgifte berust op een zeer langzame vrijmaking van de actieve substantie. Daardoor worden de aanvankelijk sterk stijgende concentraties van deze substantie vermeden en zijn ongewenste effecten minder waarschijnlijk. Dankzij de galenische eigenschappen van deze tabletten wordt de werkingsduur tot 24 uur na toediening verlengd.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van toxiciteit bij eenmalige en herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogene potentieel.

Reproductietoxicologie

Er werd aangetoond dat nifedipine teratogene gevolgen heeft bij ratten, muizen en konijnen, waaronder afwijkingen van de vingers, misvormingen van de extremiteiten, gespleten gehemelte, gespleten borstbeen en misvormingen van de ribben. Afwijkingen van de vingers en misvormingen van de extremiteiten zijn mogelijk het gevolg van een slechte doorbloeding van de uterus, maar werden ook waargenomen bij dieren die uitsluitend na het einde van de organogenese behandeld werden met nifedipine.

De toediening van nifedipine werd geassocieerd met een verscheidenheid aan embryotoxische, foetotoxische en voor de placenta toxische effecten, waaronder onvolgroeide foetussen (ratten, muizen, konijnen), kleine placenta's en onderontwikkelde chorion villi (apen), dood van embryo en foetus (ratten, muizen, konijnen) en verlengde zwangerschap/verminderde neonatale overleving (ratten; werd niet geëvalueerd bij andere species). Als een voldoende hoge systemische blootstelling is bereikt, kan niet uitgesloten worden dat er een risico bestaat voor de mens. Alle doseringen geassocieerd met de teratogene,

embryotoxische of foetotoxische effecten bij dieren waren echter toxisch voor de moeder en waren gelijk aan verschillende keren de aanbevolen maximale dosis voor de mens (zie rubriek 4.6).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Povidon
Lactosemonohydraat
Carbomeer 974 P
Watervrij colloïdaal siliciumdioxide
Magnesiumstearaat
Hypromellose (E464)
Talk
Eudragit “E”
Titaandioxide (E171)
IJzeroxide rood (E172)
Macrogol 4000

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dozen met 7, 14, 28, 56, 84, 98 tabletten met verlengde afgifte in PVC-PVDC / Alu-PVDC - blisterverpakking.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EG (Eurogenerics) NV
Heizel Esplanade b22
1020 Brussel

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Nifedipine Retard EG 30 mg: BE415615

Nifedipine Retard EG 60 mg: BE415624

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 november 1997

Datum van laatste verlenging: 13 maart 2012

10. DATUM VAN GOEDKEURING/HERZIENING VAN DE TEKST

Datum van goedkeuring van de tekst: 12/2018

Datum van herziening van de tekst: 09/2018