

BILAG I

**FORTEGNELSE OVER LÆGEMIDLERNES NAVNE, LÆGEMIDDELFORM, STYRKE,
INDGIVELSESVej, ANSØGER, INDEHAVERE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE I
MEDLEMSSTATERNE**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Indehaver af markedsføringstilladelse</u>	<u>Ansøger</u>	<u>Særnavn</u>	<u>Styrke</u>	<u>Lægemiddelform</u>	<u>Indgivelsesvej</u>
Belgien	Pharmamatch BV, Stationsweg Oost 281-D, 3931 ER Woudenberg, The Netherlands	International Pharmaceutical Services (IPS), Jozef Nellenslei 10, 2100 Deurne, Belgium	Nifedipine TEVA 30/60 mg retard	30 mg / 60 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Nederlandene			Nifedipine Pharmamatch retard 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Depottablet	Oral anvendelse
Forenede Kongerige af Storbritannien og Nordirland		Neolab Ltd., 57 High Street, Odiham, Hants, RG29 1LF United Kingdom	Neozipine XL 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Depottablet	Oral anvendelse

BILAG II

FAGLIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMEER, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDLER FREMLAGT AF EMEA

FAGLIGE KONKLUSIONER

SAMLET RESUME AF DEN FAGLIGE VURDERING AF NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD 30/60 mg og tilknyttede navne (se bilag I)

Hidtil har de begrænsede data om eksponerede graviditeter i første trimester ikke vist nogen øget forekomst af medfødte misdannelser i forhold til befolkningen i almindelighed. I nogle tilfælde kan det desuden være nødvendigt at anvende nifedipine til behandling af hypertensive gravide kvinder. Det kan forekomme, at andre behandlingsalternativer ikke er egnede, eller at calciumantagonister godt kan administreres sammen med andre lægemidler efter nøje evaluering af benefit/risk-forholdet. Kontraindicering af nifedipine til kvinder i den fødedygtige alder, hvilket vil sige fra begyndelsen af første trimester af graviditeten, skulle derfor betyde færre tilfælde i denne målgruppe, da nifedipine ikke kan betragtes som et teratogent produkt. Det er et faktum, at der på EU-markedet findes nifedipine-produkter, som hverken er kontraindicerede under graviditet eller for kvinder i den fødedygtige alder. Det konkluderes, at ansøgerens foreslåede advarsel til kvinder i den fødedygtige alder under afsnit 4.6 "Graviditet og amning" er relevant og tilstrækkelig.

Der foreligger kun begrænsede data, som viser, at nifedipine udskilles i små mængder i modermælken. En effekt på spædbarnet kan ikke udelukkes. CHMP anser det dog ikke for begrundet at kontraindicere anvendelse af produktet til ammende mødre. Den foreslåede ordlyd i afsnit 4.6. i produktresuméet om at undgå amning, når det skønnes nødvendigt, er derfor tilstrækkelig.

Det konkluderes, at benefit/risk-forholdet begunstiger den opfattelse, at nifedipine til kvinder i den fødedygtige alder eller til ammende kvinder ikke bør kontraindiceres.

BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF PRODUKTRESUMÉ, ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

Ud fra følgende betragtninger:

- formålet med henvisningen var at opnå enighed om, hvorvidt nifedipine bør kontraindiceres til kvinder i den fødedygtige alder og til ammende kvinder, og at ændre produktresuméet på grundlag af de foreliggende oplysninger om sikkerhed,
- det af ansøgeren foreslåede produktresumé, etikettering og indlægsseddel er blevet vurderet på grundlag af den forelagte dokumentation, den faglige drøftelse i udvalget og den foreslåede ordlyd i den ajourførte udgave af Guideline on Summary of Product Characteristics fra oktober 2005 og de seneste QRD-modeller (version 7),

anbefaler CPMP, at der udstedes markedsføringstilladelser for Nifedipine Pharmamatch Retard 30/60 mg og de tilknyttede navne (se bilag I). Produktresumé, etikettering og indlægsseddel fremgår af bilag III.

BILAG III
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 30 mg nifedipin.

Hjælpestoffer:

Titandioxid (E171): farvestof

Rød jernoxid (E172):. farvestof

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Runde, bikonvekse tabletter med en blegrød farve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris som eneste behandling eller sammen med en beta-blokker.

Til behandling af alle grader af hypertension.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral indtagelse

Behandlingen skal være titreret for at få en optimal effekt i henhold til patientens individuelle behov.

Afhængigt af de kliniske symptomer, bør standarddosen øges gradvist.

Til voksne anbefales følgende dosering:

Ved kronisk stabil angina pectoris (aktivitets-induceret angina):

Den anbefalede begyndelsesdosis er 1 tablet a 30 mg om dagen. Dosen kan øges i henhold til det individuelle behov, dog op til maks. 90 mg om dagen.

Ved hypertension:

Den anbefalede begyndelsesdosis er 1 tablet a 30 mg om dagen. Om nødvendigt kan dosen øges i henhold til det individuelle behov, dog op til maks. 90 mg om dagen.

Tabletterne bør sluges hele og skal ikke bides over, tygges eller knuses. Tabletterne bør helst tages om morgenen med et glas vand (ingen grapefrugtjuice; se også afsnit 4.5).

Den behandlende læge afgør behandlingens varighed.

Patienter, der er skiftet fra andre calciumantagonister, skal påbegynde behandlingen med den anbefalede begyndelsesdosis på 30 mg Nifedipine Pharmamatch retard en gang om dagen. Efterfølgende titrering til en højere dosis kan indledes med klinisk garanti.

Leversygdomme:

Hos patienter med leversygdomme kræves der nøje overvågning, og i alvorlige tilfælde kan det være nødvendigt, at nedsætte dosis.

Nyrelidelser:

Patienter med nyrelidelser kræver ikke justering af dosis.

Børn og unge:

Nifedipin er ikke anbefalet til brug hos børn og unge pga. utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor nifedipin eller andre dihydropyridiner, eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.
- Graviditet (Se afsnit 4.6).
- Cardiogenisk chok, klinisk signifikant aortisk stenose, ustabil angina pectoris eller ved eller en måned efter en myocardial infarkt.
- Brug af rifampicin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I sjældne tilfælde kan brug af nifedipin medføre alvorlige problemer med angina pectoris, sandsynligvis pga. hurtig resorption og et ekstremt pludseligt fald i blodtrykket. Når det er tilfældet, skal den behandlende læge orienteres med det samme og behandlingen med nifedipin skal stoppes.

Nifedipin kan forværre en eksisterende *decompensatio cordis* hos:

- patienter med en obstruktion i outflow tract, hvori der sommetider opstår en forøgelse af stigningen af dekompositionen (f.eks. aorta stenose) (Se afsnit 4.3);
- patienter med en *decompensatio cordis* i højre side, hvor der i nogle tilfælde sker et fald i hjertets minutvolumen sammen med en øget væskeretention.

Nifedipin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med (truende) iskæmi i fingre og/eller tæer, da denne tilstand kan forværres pga. den reducerede vævsperfusion, som resultat af et lavt perfusionstryk.

Hos patienter med diarre, vil tablettens ophold i tarmsystemet være kortere, og som et resultat heraf vil effekten være reduceret.

Da symptomer på obstruktion kan forekomme hos patienter med præeksisterende, alvorlige tarmforsnævninger, bør Nifedipine Pharmamatch retard ikke gives til disse patienter.

Symptomer på obstruktion er også observeret hos patienter, hvor der ikke blev diagnosticeret en tarmforsnævning. Nifedipine Pharmamatch retard må heller ikke forskrives patienter med Kock pouch (ileostomi efter proctocolectomi).

Der er behov for særlig forsigtighed i tilfælde af meget lavt blodtryk (alvorlig hypotension med systolisk tryk under 90 mmHg).

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med hypotension, da der er risiko for yderligere fald af blodtrykket.

Man skal være opmærksom på muligheden for en additiv effekt, som resulterer i postural hypotension, når Nifedipine Pharmamatch retard bruges i kombination med andre beta-blokkere og antihypertensive stoffer. Nifedipine Pharmamatch retard forhindrer ikke mulige tilbagefald efter ophør af anden antihypertensiv behandling.

Bør ikke anvendes til sekundær prævention af myocardial infarkt.

Bør ikke anvendes til akutte angina-anfald.

Sikkerhed ved malign hypertension er ikke fastlagt.

Diabetikere, der tager Nifedipine Pharmamatch retard kan have behov for justering af deres kontrol. Hos patienter med mulig hyperglycaemi, bør nifedipin gives med forsigtighed.

Hos dialysepatienter med malign hypertension og hypovolaemi, kan der forekomme et markant fald i blodtrykket.

Patienter med sjældne hereditære problemer med galaktoseintolerans, Lapp laktasemangel eller glucose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

In-vitro fertilisering

I enkelte tilfælde af *in-vitro* fertilisering har calciumantagonister som nifedipin været associeret med reversible biokemiske forandringer i spermatozoens hoveddel, som kan have resulteret i uregelmæssigheder i spermfunktionen. Såfremt der hos mænd ikke kan findes nogen anden forklaring på gentagne mislykkede forsøg på *in-vitro* fertilisering, bør indtagelse af calciumantagonister som nifedipin overvejes som en mulig årsag.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nifedipin er metaboliseret via cytochrom P450 3A4-systemet (CYP3A4), som findes i tarmens slimhinde og i leveren. Lægemidler, der er kendt for enten at hæmme eller fremkalder dette enzym, kan derfor ændre absorptionen (efter oral-administration) eller udskillelse af nifedipin.

Stoffer, der fremkalder CYP3A4

Rifampicin

Rifampicin virker stærkt fremmende på CYP3A4-systemet. Ved samtidig administration af rifampicin, er biotilgængeligheden af nifedipin markant reduceret (95% reduktion af AUC) og effekten er således svækket. Samtidig administration af nifedipin med rifampicin er derfor kontraindiceret.

Phenytoin

Phenytoin fremmer CYP3A4-systemet. Ved samtidig administration af phenytoin, er biotilgængeligheden af nifedipin reduceret (70% reduktion af AUC) og effekten er således svækket. Når begge lægemidler administreres samtidigt, bør den kliniske respons på nifedipin monitoreres og, om nødvendigt bør man overveje en forøgelse af nifedipin-dosen. Hvis nifedipin-dosen øges ved samtidig administration af begge lægemidler, bør man overveje en nedsættelse af nifedipin-dosen, når behandling med phenytoin seponeres.

Stoffer, der hæmmer CYP3A4

Grapefrugtjuice

Grapefrugtjuice hæmmer CYP3A4-systemet. Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice med nifedipin medfører forhøjet plasmakoncentrationer af nifedipin pga. et reduceret first-pass metabolisme. Som følge heraf kan nifedipinens blodtryks-sænkende effekt øges. Efter regelmæssig indtagelse af grapefrugt juice, kan denne effekt vare i mindst tre dage efter den sidste indtagelse af grapefrugtjuice. Indtagelsen af grapefrugtjuice i løbet af behandlingen med nifedipin frarådes (se også afsnit 5.2).

Cimetidin

På grund af hæmningen af CYP3A4-systemet øger cimetidin plasmakoncentrationen af nifedipin, og derfor kan nifedipins anti-hypertensive effekt blive potentieret. Dette bør overvejes under behandlingen af hypertension.

Erythromycin, fluoxetin, protease-inhibitorer og azolderivater

Der er ikke foretaget nogle kliniske interaktionsundersøgelser mellem nifedipin og aktive stoffer, der hæmmer CYP3A4-systemet, som erythromycin, fluoxetin, protease-inhibitorer (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) og azolderivater (ketoconazol, itraconazol og fluconazol). Nogle af disse stoffer, som fluoxetin, indinavir og ritonavir, har vist sig at hæmme CYP3A4-formidlet metabolisme af nifedipin *in vitro*. Samtidig administration af de nævnte lægemidler med nifedipin kan forventes at medføre en betydelig forøgelse af biotilgængeligheden af nifedipin, pga. en nedsat first-pass metabolisme og nedsat udskillelse.

Ved samtidig brug bør blodtrykket monitoreres, og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes.

Andre interaktioner med nifedipin:

Carbamazepin, phenobarbiton og valproesyre

Nogle stoffer har vist sig at påvirke plasmakoncentrationen af den strukturelt relaterede calcium-antagonist nimodipin, enten ved enzyminduktion (carbamazepin, phenobarbiton) eller enzymhæmning (valproesyre). Derfor kan en reduktion eller en forøgelse i nifedipinplasmakoncentrationerne, og en deraf ændret virkningsfuldhed ikke udelukkes.

Antihypertensive medikamenter

Nifedipins blodtrykssænkende effekt kan fremmes i tilfælde af samtidig administration med andre antihypertensive medikamenter.

I tilfælde af samtidig administration af nifedipin med β -blokker-medikamenter, bør patienten nøje monitoreres da der kan forekomme alvorlig hypotension. Desuden kan der opstå en forværring af hjertestop.

Quinidin

Nogle undersøgelser viser øgede plasmakoncentrationer af nifedipin i tilfælde af samtidig administration med quinidin, selvom andre ikke viste nogle effekter på nifedipins farmakokinetiske egenskaber. Hvis quinidin tilføjes en eksisterende nifedipin-behandling, bør blodtrykket monitoreres nøje. Og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes (se også underafsnittet 'Effekter af Nifedipine Pharmamatch retard på andre stoffer').

Quinupristin/Dalfopristin

Samtidig administration af quinupristin/dalfopristin og nifedipin kan medføre øgede plasmakoncentrationer af nifedipin (C_{max} forøgelse på 33% sammenlignet med placebo). I tilfælde af samtidig brug af begge lægemidler, bør blodtrykket monitoreres og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes.

Diltiazem

Diltiazem reducerer nifedipin-clearance. Der bør udvises forsigtighed, når begge medikamenter bruges i kombination med hinanden. Man kan overveje, at nedsætte dosis af nifedipin.

Cisaprid

Samtidig administration af cisaprid og nifedipin kan medføre forøgede plasmakoncentrationer af nifedipin. I tilfælde af samtidig brug af begge lægemidler, bør blodtrykket monitoreres og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes.

Digoxin

Samtidig administration af nifedipin og digoxin kan medføre reduceret digoxin-clearance og deraf en forøgelse i plasmadigoxinniveauet. Som en forholdsregel bør patienten undersøges for symptomer på digoxin-overdosis og glycosidedosis bør om nødvendigt nedsættes med hensyn til plasmakoncentrationen af digoxin.

Quinidin

I individuelle tilfælde har serum quinidin-niveauer vist sig at blive undertrykt, når det bruges i kombination med nifedipin, eller øget efter ophør af nifedipin-behandlingen. Det anbefales derfor at monitorere quinidin plasma-niveauerne: Justering af quinidin-dosis anbefales om nødvendigt, når behandling med nifedipin er startet eller stoppet under behandlingen med quinidin (se også underafsnittet 'Interaktioner med andre lægemidler med Nifedipine Pharmamatch retard').

Diuretika

Når nifedipin tilføjes en behandling med diuretika kan der opstå en midlertidig induceret saluretisk effekt og en præeksisterende hypokalaemi kan blive induceret.

Intravenøst magnesiumsulfat

Der bør udvises forsigtighed, når nifedipin administreres samtidigt med intravenøst magnesiumsulfat. I individuelle tilfælde af samtidig brug er der observeret neuromuskulær blok.

Tacrolimus

Tacrolimus har vist sig, at være metaboliseret via det cytochrome P450 3A4-system. Publicerede data viser, at tacrolimus-dosis kan nedsættes i individuelle tilfælde ved samtidig administration af nifedipin. Ved samtidig administration af begge medikamenter bør tacrolimus plasmakoncentrationerne monitoreres og tacrolimus-dosis bør om nødvendigt nedsættes.

Lægemidler, der ikke påvirker Nifedipine Pharmamatch retard eller ikke er påvirket af Nifedipine Pharmamatch retard.

Samtidig administration af nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyre, benazepril, candesartan cilexetil, doxazosin, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidin, rosiglitazon eller triamteren/hydrochlorothiazid påvirker ikke nifedipins farmakokinetiske effekt.

Samtidig administration af nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyre ændrer ikke effekten af acetylsalicylsyre på pladeaggregation eller blødningstid.

Ved samtidig brug påvirker nifedipin ikke farmakokinetikken af candesartan cilexetil, cerivastatin eller irbesartan.

Andre typer interaktioner

Nifedipin kan give en falsk forøgelse af de spektrofotometriske værdier i den vanillylmandelske syre i urinen. Men HPLC-målingerne er upåvirkede.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger kun begrænsede data fra brug af nifedipin til gravide. Dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet, inkl. embryotoksicitet og teratogenisk effekt ved maternelt toksiske doser. Nifedipin er kontraindikeret under graviditeten (Se afsnit 4.3).

Nifedipin bør ikke anvendes af kvinder, der overvejer at blive gravide i den nærmeste fremtid (se afsnit 4.4).

Amning

Nifedipin udskilles i små mængder i modermælken. Der savnes oplysninger om en farmakologisk effekt hos spædbarnet pga. dette. Imidlertid anbefales det, at stoppe amningen som en sikkerhedsforanstaltning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Hos patienter, der oplever svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, nedsat reaktionsevne, kan det påvirke evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Det forekommer især ved starten af behandlingen og i tilfælde af en ændring af medicineringen eller ved samtidig indtagelse af alkohol.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheden af uønskede bivirkninger er klassificerede som meget almindelige (>10%); almindelige (1-10%); ualmindelige (0,1-1%) eller meget sjældne inkl. isolerede rapporter (<0,01).

Bivirkninger er ofte dosisrelaterede og forekommer hyppigst i de første par uger efter behandlingens start.

Kardiovaskulære lidelser:

- *Meget almindelige:* Perifert ødem, ansigtsrødne (flushing).
- *Almindelig:* angina ved pludselig seponering af nifedipin, øget hyppighed eller forværring af angina, aggravaion af myokardial iskæmi inkl. myokardial infarkt, palpitationer (tachykardia – accelereret puls), kongestivt hjertestop, hypotension, orthostatisk hypotension.
- *Ualmindelige:* ventrikulær arrythmi, ledningsforstyrrelse, exacerbation af supraventrikulær arrythmi, reduktion af blodgennemstrømningen hos patienter med Raynaud's syndrom.
- *Meget sjældne:* Pulmonært ødem, synkope, hjerteblok.

Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum:

- *Meget sjældne:* Pulmonært ødem

Gastrointestinale lidelser:

- *Almindelig:* Forstoppelse, kvalme.
- *Ualmindelige:* oesophageal reflux hos patienter med systemisk sclerose, allergisk hepatitis, øget portalt tryk hos patienter med alkoholinduceret cirrhose, forbigående forøgelse af leverenzzymer.
- *Sjældne:* bezoar, gingival hyperplasia efter langtidsbehandling, som stopper helt ved seponering af nifedipin.

Lidelser i nervesystemet:

- *Ualmindelige:* paræstesi af ekstremiteter (arme og ben), trækninger i fingre.
- *Meget sjældne:* depression.

Lidelser i blod og lymfe:

- *Meget sjældne:* aplastisk anæmi, stigning af kaliumserum, når nifedipin kombineres med propranolol.

Endokrine lidelser:

- *Sjældne:* gynaekomasti hos mænd over 50 år; reversibel ved seponering af behandlingen.

Hud og subkutane-vævsforstyrrelser:

- *Sjældne:* hududslæt.
- *Meget sjældne:* exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom, erythema multiform, nældefeber, ikke-flygtig medikamentelt udslæt, vesikuløst udslæt, fototoksicitet.

Muskuloskeletale- og bindevævslidelser:

- *Sjældne:* Muskelkramper.

Forstyrrelser i reproduktion og lidelser i mammae:

- *Ualmindelige:* atrofisk endometrium
- *Meget sjældne:* nocturn enuresis, akut, reversibel nedbrydning af nyrefunktionen hos patienter med kronisk nyreinsufficiens.

Lidelser i øjne:

- *Ualmindelige:* Øjenreaktioner, så som smerter i øjne, midlertidige synsforstyrrelser.

Høre- og labyrintforstyrrelser:

- *Meget sjældne:* periorbital ødem, tinnitus.

Generelle lidelser og forhold på administrationsstedet:

- *Meget almindelige:* hovedpine, svimmelhed, ørhed, følelsen af tryk i hovedet.
- *Almindelig:* Svimmelhed, træthed.
- *Ualmindelige:* feber i de første par dage efter påbegyndt behandling.

4.9 Overdosering

Kliniske effekter

- alvorlig hypotension pga. vasodilatation og tachycardia eller bradycardia er de mest sandsynlige manifestationer på en overdosering.
- Metabolske forstyrrelser inkl. hyperglykæmi, metabolsk acidose og hypo- eller hyperkalæmi.
- kardiale effekter kan inkludere hjerteblok, AV-dissociation og asystoli (hjertestop) og kardiogent chok med pulmonært ødem.
- Andre toksiske effekter inkluderer kvalme, opkast, døsighed, svimmelhed, konfusion, letargi, rødme, hypoxi, hovedpine, røde pletter i ansigtet og bevidstløshed til koma

Behandling

Udskillelse af det aktive stof og genetablering af stabile kardiovaskulære forhold har prioritet. Efter oral indtagelse indikeres ventrikelskylning, om nødvendigt i kombination med skylning af tyndtarmen.

Specielt ved depotprodukter (Nifedipine Pharmamatch retard) skal udskillelsen være så komplet som muligt, inkl. tyndtarmen, for at forhindre anden uundgåelig efterfølgende absorption af det aktive stof.

Aktivt kul skal gives i doser a 25 g for voksne hver 4. time, 10 g for børn, hvis nifedipin er blevet fordøjet ved et uheld.

Hæmodialyser er ikke nyttigt, da nifedipin ikke kan dialyseres. Imidlertid kan vi anbefale plasmaferese (høj plasmaproteinbinding, relativ lille fordelingsvolumen).

Blodtryk, EKG, centralt arteriestryk, pulmonært indkilingstryk, urinstoffer og elektrolytter skal monitoreres.

Bradycardia kan behandles symptomatisk med atropin eller med β -sympatomimeti, ligesom isoprenalin. I tilfælde af livstruende bradycardia kan der bruges en midlertidig cardiac-pacemaker.

Hypotension som et resultat af kardiogent chok og arteriel vasodilatation skal behandles med calcium (10-20 ml calciumgluconat 10% langsomt i.v., og gentages om nødvendigt). Som et resultat af denne behandling kan serum calcium-niveauer nå eller overskride den øvre grænse for normale niveauer. Hvis effekten er utilstrækkelig, skal behandlingen fortsættes med EKG-monitorering. Desuden kan der gives β -sympathomimeti, fx. 0,2 mg isoprenalin, langsomt i.v. eller som en konstant infusionsvæske på 5 mg/min. Hvis der opnås en utilstrækkelig forøgelse i blodtrykket med calcium og isoprenalin, bør der administreres karforsnævrende sympatomimetika så som dopamin eller noradrenalin. Dosen af disse lægemidler skal bestemmes ud fra patientens respons.

Supplerende væske bør administreres med forsigtighed for at undgå hjerteoverload.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC-kode: C08CA05

Farmakoterapeutisk klassifikation: Calciumantagonister.

Nifedipin er en calciumantagonist og har en spasmolytisk effekt på den vaskulære væg af hovedsagligt coronararterierne.

Som et resultat af afslapning af arteriemusklen, reducerer nifedipin den perifere resistens og medfører en forbedring af det perifere blodomløb, mens afterload reduceres. Derfor er Nifedipine Pharmamatch retard effektivt ved angina pectoris og hypertension.

I en klinisk undersøgelse blev effekten af Nifedipine retard depottabletter på kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygelighed undersøgt. Det primære gennembrud var kombinationen af slagtilfælde, MI (inkl. pludselig død), hjertestop eller død som følge af andre kardiovaskulære årsager (sammensat gennembrud).

Denne randomiserede, dobbeltblinde, prospektive undersøgelse blev udført på en gennemsnitspopulation af patienter med hypertension, som udover et blodtryk på 150/95 mm Hg eller derover eller et systolisk blodtryk på >160 mm Hg, præsenteret med mindst en anden kardiovaskulær risikofaktor. I alt blev 6321 patienter (55-80 år) behandlet over 3 til 4,8 år med Nifedipine Retard eller en standardkombination af diuretika (hydrochlorothiazid 25 mg + amilorid 5 mg). Resultaterne viser, at Nifedipine Retard demonstrerer både en sammenlignelig antihypertensiv effekt og en sammenlignelig effekt på ovennævnte sammensatte gennembrud. Separate analyser af de individuelle gennembrud viser små forskelle mellem grupper behandlet med nifedipin eller diuretika i tilfælde af slagtilfælde (2,0% versus 2,3%), MI (2,9% versus 2,7%) og død som følge af andre kardiovaskulære lidelser (0,4% versus 0,4%). Tilfældet af hjertestop viser en forskel mellem begge behandlinger (0,9% versus 0,3%). I betragtning af undersøgelsens design, kan der ikke trækkes konklusioner ud af resultaterne af den separate analyse.

Desuden var antallet af rapporterede symptomatiske bivirkninger højere i den gruppe, der blev behandlet med nifedipin end i kontrolgruppen. Det kunne hovedsagligt skyldes øget tilfælde af perifert ødem. Antallet af alvorlige bivirkninger samt antallet af rapporterede metaboliserelaterede bivirkninger, så som hypokalæmi, hyponatræmi og hyperuremi, var lavere i den gruppe, der blev behandlet med nifedipin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Nifedipin optages hurtigt og næsten fuldstændigt (>90%). Biotilgængeligheden er ca. 40-60%.

Nifedipine Pharmamatch retard er formuleret således, at det aktive stof frigives i tarmen med praktisk konstant frekvens over en periode på 16 til 18 timer. Derfor er tabletterne egnet til administration en gang dagligt. En næsten konstant frigivelsesfrekvens giver en relativt konstant koncentration af det aktive stof i plasma uden store forskelle mellem maksimum- og minimumniveauer.

Det tager noget tid (tidsforsinkelse på 2-4 timer) før det aktive stof udskilles fra Nifedipine Pharmamatch retard tabletterne. Desuden gennemgår det aktive stof en first-pass-effekt, som det er tilfældet med alle orale administrationer.

Steady-state koncentrationer er allerede nået efter administration af den anden Nifedipine Pharmamatch retard tablet.

Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice reducerer first-pass-effekten på nifedipin (se afsnit 4.5). Nifedipins farmakokinetiske egenskaber i Nifedipine Pharmamatch retard tabletterne er lineær i et dosisområde på 30-180 mg. Baseret på resultaterne af bioækvivalensundersøgelser kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter på 30 mg og 60 mg betragtes som værende bioækvivalente med referenceproduktet Adalat OROS under faste- og mæthedsforhold.

Da det har vist sig, at Nifedipine Pharmamatch retard tabletterne er bioækvivalente med det nifedipinindeholdende produkt Adalat OROS tabletter, kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter til enhver tid erstattes af Adalat OROS tabletter.

Fordeling:

Både nifedipin og dets metabolitter er hovedsagligt bundet til plasmaprotein (92-98%).

Metabolisme

Nifedipin gennemgår en first-pass-metabolisme i leveren af 30-40%.

Nifedipin er næsten fuldstændigt metaboliseret (> 90%); ca. 70-80% er udskilt via urinen.

De to hovedmetabolitter er pyridin-3-carbonisk syremetabolit og en 2-hydroxymethyl-pyridin-3-carbonisk syremetabolit eller, afhængigt af pH-værdien, dens lactonform. Metabolitterne er farmakologisk inaktive og ugiftige.

Udskillelse

Nifedipin har en kort halveringstid på ca. 2 – 4 timer. Efter frigivelse og optagelse af den sidste dosis, reduceres plasmakoncentrationen og viser de samme halveringsværdier, som blev set ved orale formler. Hos patienter med leverlidelser er udskillelseshalveringstiden klart forlænget og den totale clearance er reduceret. I alvorlige tilfælde kan det være nødvendigt at nedsætte dosen.

5.3 Prækliniske data

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitetspotentiale.

I undersøgelser med mus, rotter og kaniner, inducerede en dosis som var maternelt toksisk i nogle tilfælde teratogene effekter samt embryotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Carbomer, colloidal siliciumdioxid (E551), hypromellose (E464), lactose monohydrat, magnesiumstearat (E572), methacrylsyre copolymer, macrogol, povidon (E1201), rød jernoxid (E172), talcum (E553b), titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage.

6.5 Emballage

Kartonæsker med blisterpakning af PVC/PVDC og aluminiumsfolie.

Nifedipine Pharmamatch 30 mg tabletter findes som depottabletter i en kalenderpakning af 28 tabletter (2 blisterpakninger med 14 tabletter).

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Holland

8. **MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
RVG 31822 – Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, depottabletter

9. **DATO FOR DEN FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
29. november 2004

10. **DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver depottablet indeholder 60 mg nifedipin.

Hjælpestoffer:

Titandioxid (E171): farvestof

Rød jernoxid (E172):. farvestof

En liste over alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottabletter.

Runde, bikonvekse tabletter med en blegrød farve.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Symptomatisk behandling af kronisk stabil angina pectoris som eneste behandling eller sammen med en beta-blokker.

Til behandling af alle grader af hypertension.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Til oral indtagelse

Behandlingen skal være titreret for at få en optimal effekt i henhold til patientens individuelle behov.

Afhængigt af de kliniske symptomer, bør standarddosen øges gradvist.

Til voksne anbefales følgende dosering:

Ved kronisk stabil angina pectoris (aktivitets-induceret angina):

Den anbefalede begyndelsesdosis er 1 tablet a 30 mg om dagen. Dosen kan øges i henhold til det individuelle behov, dog op til maks. 90 mg om dagen.

Ved hypertension:

Den anbefalede begyndelsesdosis er 1 tablet a 30 mg om dagen. Om nødvendigt kan dosen øges i henhold til det individuelle behov, dog op til maks. 90 mg om dagen.

Tabletterne bør sluges hele og skal ikke bides over, tygges eller knuses. Tabletterne bør helst tages om morgenen med et glas vand (ingen grapefrugtjuice; se også afsnit 4.5).

Den behandlende læge afgør behandlingens varighed.

Patienter, der er skiftet fra andre calciumantagonister, skal påbegynde behandlingen med den anbefalede begyndelsesdosis på 30 mg Nifedipine Pharmamatch retard en gang om dagen. Efterfølgende titrering til en højere dosis kan indledes med klinisk garanti.

Leversygdomme:

Hos patienter med leversygdomme kræves der nøje overvågning, og i alvorlige tilfælde kan det være nødvendigt, at nedsætte dosis.

Nyrelidelser:

Patienter med nyrelidelser kræver ikke justering af dosis.

Børn og unge:

Nifedipin er ikke anbefalet til brug hos børn og unge pga. utilstrækkelige data vedrørende sikkerhed og effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed overfor nifedipin eller andre dihydropyridiner, eller overfor et eller flere af hjælpestofferne.
- Graviditet (Se afsnit 4.6).
- Cardiogenisk chok, klinisk signifikant aortisk stenose, ustabil angina pectoris eller ved eller en måned efter en myocardial infarkt.
- Brug af rifampicin.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

I sjældne tilfælde kan brug af nifedipin medføre alvorlige problemer med angina pectoris, sandsynligvis pga. hurtig resorption og et ekstremt pludseligt fald i blodtrykket. Når det er tilfældet, skal den behandlende læge orienteres med det samme og behandlingen med nifedipin skal stoppes.

Nifedipin kan forværre en eksisterende *decompensatio cordis* hos:

- patienter med en obstruktion i outflow tract, hvori der sommetider opstår en forøgelse af stigningen af dekompositionen (f.eks. aorta stenose) (Se afsnit 4.3);
- patienter med en *decompensatio cordis* i højre side, hvor der i nogle tilfælde sker et fald i hjertets minutvolumen sammen med en øget væskeretention.

Nifedipin bør anvendes med forsigtighed hos patienter med (truende) iskæmi i fingre og/eller tæer, da denne tilstand kan forværres pga. den reducerede vævsperfusion, som resultat af et lavt perfusionstryk.

Hos patienter med diarre, vil tablettens ophold i tarmsystemet være kortere, og som et resultat heraf vil effekten være reduceret.

Da symptomer på obstruktion kan forekomme hos patienter med præeksisterende, alvorlige tarmforsnævninger, bør Nifedipine Pharmamatch retard ikke gives til disse patienter.

Symptomer på obstruktion er også observeret hos patienter, hvor der ikke blev diagnosticeret en tarmforsnævning. Nifedipine Pharmamatch retard må heller ikke forskrives patienter med Kock pouch (ileostomi efter proctocolectomi).

Der er behov for særlig forsigtighed i tilfælde af meget lavt blodtryk (alvorlig hypotension med systolisk tryk under 90 mmHg).

Der skal udvises forsigtighed hos patienter med hypotension, da der er risiko for yderligere fald af blodtrykket.

Man skal være opmærksom på muligheden for en additiv effekt, som resulterer i postural hypotension, når Nifedipine Pharmamatch retard bruges i kombination med andre beta-blokkere og antihypertensive stoffer. Nifedipine Pharmamatch retard forhindrer ikke mulige tilbagefald efter ophør af anden antihypertensiv behandling.

Bør ikke anvendes til sekundær prævention af myocardial infarkt.

Bør ikke anvendes til akutte angina-anfald.

Sikkerhed ved malign hypertension er ikke fastlagt.

Diabetikere, der tager Nifedipine Pharmamatch retard kan have behov for justering af deres kontrol. Hos patienter med mulig hyperglycaemi, bør nifedipin gives med forsigtighed.

Hos dialysepatienter med malign hypertension og hypovolaemi, kan der forekomme et markant fald i blodtrykket.

Patienter med sjældne hereditære problemer med galaktoseintolerans, Lapp laktasemangel eller glucose-galaktose malabsorption bør ikke tage dette lægemiddel.

In-vitro fertilisering

I enkelte tilfælde af *in-vitro* fertilisering har calciumantagonister som nifedipin været associeret med reversible biokemiske forandringer i spermatozoens hoveddel, som kan have resulteret i uregelmæssigheder i spermfunktionen. Såfremt der hos mænd ikke kan findes nogen anden forklaring på gentagne mislykkede forsøg på *in-vitro* fertilisering, bør indtagelse af calciumantagonister som nifedipin overvejes som en mulig årsag.

4.5 Interaktioner med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nifedipin er metaboliseret via cytochrom P450 3A4-systemet (CYP3A4), som findes i tarmens slimhinde og i leveren. Lægemidler, der er kendt for enten at hæmme eller fremkalder dette enzym, kan derfor ændre absorptionen (efter oral-administration) eller udskillelse af nifedipin.

Stoffer, der fremkalder CYP3A4

Rifampicin

Rifampicin virker stærkt fremmende på CYP3A4-systemet. Ved samtidig administration af rifampicin, er biotilgængeligheden af nifedipin markant reduceret (95% reduktion af AUC) og effekten er således svækket. Samtidig administration af nifedipin med rifampicin er derfor kontraindiceret.

Phenytoin

Phenytoin fremmer CYP3A4-systemet. Ved samtidig administration af phenytoin, er biotilgængeligheden af nifedipin reduceret (70% reduktion af AUC) og effekten er således svækket. Når begge lægemidler administreres samtidigt, bør den kliniske respons på nifedipin monitoreres og, om nødvendigt bør man overveje en forøgelse af nifedipin-dosen. Hvis nifedipin-dosen øges ved samtidig administration af begge lægemidler, bør man overveje en nedsættelse af nifedipin-dosen, når behandling med phenytoin seponeres.

Stoffer, der hæmmer CYP3A4

Grapefrugtjuice

Grapefrugtjuice hæmmer CYP3A4-systemet. Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice med nifedipin medfører forhøjet plasmakoncentrationer af nifedipin pga. et reduceret first-pass metabolisme. Som følge heraf kan nifedipinens blodtrykssænkende effekt øges. Efter regelmæssig indtagelse af grapefrugt juice, kan denne effekt vare i mindst tre dage efter den sidste indtagelse af grapefrugtjuice. Indtagelsen af grapefrugtjuice i løbet af behandlingen med nifedipin frarådes (se også afsnit 5.2).

Cimetidin

På grund af hæmningen af CYP3A4-systemet øger cimetidin plasmakoncentrationen af nifedipin, og derfor kan nifedipins anti-hypertensive effekt blive potentieret. Dette bør overvejes under behandlingen af hypertension.

Erythromycin, fluoxetin, protease-inhibitorer og azolderivater

Der er ikke foretaget nogle kliniske interaktionsundersøgelser mellem nifedipin og aktive stoffer, der hæmmer CYP3A4-systemet, som erythromycin, fluoxetin, protease-inhibitorer (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) og azolderivater (ketoconazol, itraconazol og fluconazol). Nogle af disse stoffer, som fluoxetin, indinavir og ritonavir, har vist sig at hæmme CYP3A4-formidlet metabolisme af nifedipin *in vitro*. Samtidig administration af de nævnte lægemidler med nifedipin kan forventes at medføre en betydelig forøgelse af biotilgængeligheden af nifedipin, pga. en nedsat first-pass metabolisme og nedsat udskillelse.

Ved samtidig brug bør blodtrykket monitoreres, og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes.

Andre interaktioner med nifedipin:

Carbamazepin, phenobarbiton og valproesyre

Nogle stoffer har vist sig at påvirke plasmakoncentrationen af den strukturelt relaterede calcium-antagonist nimodipin, enten ved enzyminduktion (carbamazepin, phenobarbiton) eller enzymhæmning (valproesyre). Derfor kan en reduktion eller en forøgelse i nifedipinplasmakoncentrationerne, og en deraf ændret virkningsfuldhed ikke udelukkes.

Antihypertensive medikamenter

Nifedipins blodtrykssænkende effekt kan fremmes i tilfælde af samtidig administration med andre antihypertensive medikamenter.

I tilfælde af samtidig administration af nifedipin med β -blokker-medikamenter, bør patienten nøje monitoreres da der kan forekomme alvorlig hypotension. Desuden kan der opstå en forværring af hjertestop.

Quinidin

Nogle undersøgelser viser øgede plasmakoncentrationer af nifedipin i tilfælde af samtidig administration med quinidin, selvom andre ikke viste nogle effekter på nifedipins farmakokinetiske egenskaber. Hvis quinidin tilføjes en eksisterende nifedipin-behandling, bør blodtrykket monitoreres nøje. Og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes (se også underafsnittet 'Effekter af Nifedipine Pharmamatch retard på andre stoffer').

Quinupristin/Dalfopristin

Samtidig administration af quinupristin/dalfopristin og nifedipin kan medføre øgede plasmakoncentrationer af nifedipin (C_{max} forøgelse på 33% sammenlignet med placebo). I tilfælde af samtidig brug af begge lægemidler, bør blodtrykket monitoreres og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes.

Diltiazem

Diltiazem reducerer nifedipin-clearance. Der bør udvises forsigtighed, når begge medikamenter bruges i kombination med hinanden. Man kan overveje, at nedsætte dosis af nifedipin.

Cisaprid

Samtidig administration af cisaprid og nifedipin kan medføre forøgede plasmakoncentrationer af nifedipin. I tilfælde af samtidig brug af begge lægemidler, bør blodtrykket monitoreres og dosis af nifedipin bør om nødvendigt nedsættes.

Digoxin

Samtidig administration af nifedipin og digoxin kan medføre reduceret digoxin-clearance og deraf en forøgelse i plasmadigoxinniveauet. Som en forholdsregel bør patienten undersøges for symptomer på digoxin-overdosis og glycosidedosis bør om nødvendigt nedsættes med hensyn til plasmakoncentrationen af digoxin.

Quinidin

I individuelle tilfælde har serum quinidin-niveauer vist sig at blive undertrykt, når det bruges i kombination med nifedipin, eller øget efter ophør af nifedipin-behandlingen. Det anbefales derfor at monitorere quinidin plasma-niveauerne: Justering af quinidin-dosis anbefales om nødvendigt, når behandling med nifedipin er startet eller stoppet under behandlingen med quinidin (se også underafsnittet 'Interaktioner med andre lægemidler med Nifedipine Pharmamatch retard').

Diuretika

Når nifedipin tilføjes en behandling med diuretika kan der opstå en midlertidig induceret saluretisk effekt og en præeksisterende hypokalaemi kan blive induceret.

Intravenøst magnesiumsulfat

Der bør udvises forsigtighed, når nifedipin administreres samtidigt med intravenøst magnesiumsulfat. I individuelle tilfælde af samtidig brug er der observeret neuromuskulær blok.

Tacrolimus

Tacrolimus har vist sig, at være metaboliseret via det cytochrome P450 3A4-system. Publicerede data viser, at tacrolimus-dosis kan nedsættes i individuelle tilfælde ved samtidig administration af nifedipin. Ved samtidig administration af begge medikamenter bør tacrolimus plasmakoncentrationerne monitoreres og tacrolimus-dosis bør om nødvendigt nedsættes.

Lægemidler, der ikke påvirker Nifedipine Pharmamatch retard eller ikke er påvirket af Nifedipine Pharmamatch retard.

Samtidig administration af nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyre, benazepril, candesartan cilexetil, doxazosin, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidin, rosiglitazon eller triamteren/hydrochlorothiazid påvirker ikke nifedipins farmakokinetiske effekt.

Samtidig administration af nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyre ændrer ikke effekten af acetylsalicylsyre på pladeaggregation eller blødningstid.

Ved samtidig brug påvirker nifedipin ikke farmakokinetikken af candesartan cilexetil, cerivastatin eller irbesartan.

Andre typer interaktioner

Nifedipin kan give en falsk forøgelse af de spektrofotometriske værdier i den vanillylmandelske syre i urinen. Men HPLC-målingerne er upåvirkede.

4.6 Graviditet og amning

Der foreligger kun begrænsede data fra brug af nifedipin til gravide. Dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet, inkl. embryotoksicitet og teratogenisk effekt ved maternelt toksiske doser. Nifedipin er kontraindiceret under graviditeten (Se afsnit 4.3).

Nifedipin bør ikke anvendes af kvinder, der overvejer at blive gravide i den nærmeste fremtid (se afsnit 4.4).

Amning

Nifedipin udskilles i små mængder i modermælken. Der savnes oplysninger om en farmakologisk effekt hos spædbarnet pga. dette. Imidlertid anbefales det, at stoppe amningen som en sikkerhedsforanstaltning.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Hos patienter, der oplever svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, nedsat reaktionsevne, kan det påvirke evnen til at føre bil eller betjene maskiner. Det forekommer især ved starten af behandlingen og i tilfælde af en ændring af medicineringen eller ved samtidig indtagelse af alkohol.

4.8 Bivirkninger

Hyppigheden af uønskede bivirkninger er klassificerede som meget almindelige (>10%); almindelige (1-10%); ualmindelige (0,1-1%) eller meget sjældne inkl. isolerede rapporter (<0,01).

Bivirkninger er ofte dosisrelaterede og forekommer hyppigst i de første par uger efter behandlingens start.

Kardiovaskulære lidelser:

- *Meget almindelige:* Perifert ødem, ansigtsrødne (flushing).
- *Almindelig:* angina ved pludselig seponering af nifedipin, øget hyppighed eller forværring af angina, aggravaion af myokardial iskæmi inkl. myokardial infarkt, palpitationer (tachykardia – accelereret puls), kongestivt hjertestop, hypotension, orthostatisk hypotension.
- *Ualmindelige:* ventrikulær arrythmi, ledningsforstyrrelse, exacerbation af supraventrikulær arrythmi, reduktion af blodgennemstrømningen hos patienter med Raynaud's syndrom.
- *Meget sjældne:* Pulmonært ødem, synkope, hjerteblok.

Lidelser i luftveje, thorax og mediastinum:

- *Meget sjældne:* Pulmonært ødem

Gastrointestinale lidelser:

- *Almindelig:* Forstoppelse, kvalme.
- *Ualmindelige:* oesophageal reflux hos patienter med systemisk sclerose, allergisk hepatitis, øget portalt tryk hos patienter med alkoholinduceret cirrhose, forbigående forøgelse af leverenzymmer.
- *Sjældne:* bezoar, gingival hyperplasia efter langtidsbehandling, som stopper helt ved seponering af nifedipin.

Lidelser i nervesystemet:

- *Ualmindelige:* paræstesi af ekstremiteter (arme og ben), trækninger i fingre.
- *Meget sjældne:* depression.

Lidelser i blod og lymfe:

- *Meget sjældne:* aplastisk anæmi, stigning af kaliumserum, når nifedipin kombineres med propranolol.

Endokrine lidelser:

- *Sjældne:* gynaekomasti hos mænd over 50 år; reversibel ved seponering af behandlingen.

Hud og subkutane-vævsforstyrrelser:

- *Sjældne:* hududslæt.
- *Meget sjældne:* exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom, erythema multiform, nældefeber, ikke-flygtig medikamentelt udslæt, vesikuløst udslæt, fototoksicitet.

Muskuloskeletale- og bindevævslidelser:

- *Sjældne:* Muskelkramper.

Forstyrrelser i reproduktion og lidelser i mammae:

- *Ualmindelige:* atrofisk endometrium
- *Meget sjældne:* nocturn enuresis, akut, reversibel nedbrydning af nyrefunktionen hos patienter med kronisk nyreinsufficiens.

Lidelser i øjne:

- *Ualmindelige:* Øjenreaktioner, så som smerter i øjne, midlertidige synsforstyrrelser.

Høre- og labyrintforstyrrelser:

- *Meget sjældne:* periorbital ødem, tinnitus.

Generelle lidelser og forhold på administrationsstedet:

- *Meget almindelige:* hovedpine, svimmelhed, ørhed, følelsen af tryk i hovedet.
- *Almindelig:* Svimmelhed, træthed.
- *Ualmindelige:* feber i de første par dage efter påbegyndt behandling.

4.9 Overdosering

Kliniske effekter

- alvorlig hypotension pga. vasodilatation og tachycardia eller bradycardia er de mest sandsynlige manifestationer på en overdosering.
- Metabolske forstyrrelser inkl. hyperglykæmi, metabolsk acidose og hypo- eller hyperkalæmi.
- kardiale effekter kan inkludere hjerteblok, AV-dissociation og asystoli (hjertestop) og kardiogent chok med pulmonært ødem.
- Andre toksiske effekter inkluderer kvalme, opkast, døsighed, svimmelhed, konfusion, letargi, rødme, hypoxi, hovedpine, røde pletter i ansigtet og bevidstløshed til koma

Behandling

Udskillelse af det aktive stof og genetablering af stabile kardiovaskulære forhold har prioritet. Efter oral indtagelse indikeres ventrikelskylning, om nødvendigt i kombination med skylning af tyndtarmen.

Specielt ved depotprodukter (Nifedipine Pharmamatch retard) skal udskillelsen være så komplet som muligt, inkl. tyndtarmen, for at forhindre anden uundgåelig efterfølgende absorption af det aktive stof.

Aktivt kul skal gives i doser a 25 g for voksne hver 4. time, 10 g for børn, hvis nifedipin er blevet fordøjet ved et uheld.

Hæmodialyser er ikke nyttigt, da nifedipin ikke kan dialyseres. Imidlertid kan vi anbefale plasmaferese (høj plasmaproteinbinding, relativ lille fordelingsvolumen).

Blodtryk, EKG, centralt arteriestryk, pulmonært indkilingstryk, urinstoffer og elektrolytter skal monitoreres.

Bradycardia kan behandles symptomatisk med atropin eller med β -sympatomimeti, ligesom isoprenalin. I tilfælde af livstruende bradycardia kan der bruges en midlertidig cardiac-pacemaker.

Hypotension som et resultat af kardiogent chok og arteriel vasodilatation skal behandles med calcium (10-20 ml calciumgluconat 10% langsomt i.v., og gentages om nødvendigt). Som et resultat af denne behandling kan serum calcium-niveauer nå eller overskride den øvre grænse for normale niveauer. Hvis effekten er utilstrækkelig, skal behandlingen fortsættes med EKG-monitorering. Desuden kan der gives β -sympathomimeti, fx. 0,2 mg isoprenalin, langsomt i.v. eller som en konstant infusionsvæske på 5 mg/min. Hvis der opnås en utilstrækkelig forøgelse i blodtrykket med calcium og isoprenalin, bør der administreres karforsnævrende sympatomimetika så som dopamin eller noradrenalin. Dosen af disse lægemidler skal bestemmes ud fra patientens respons.

Supplerende væske bør administreres med forsigtighed for at undgå hjerteoverload.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC-kode: C08CA05

Farmakoterapeutisk klassifikation: Calciumantagonister.

Nifedipin er en calciumantagonist og har en spasmolytisk effekt på den vaskulære væg af hovedsagligt coronararterierne.

Som et resultat af afslapning af arteriemusklen, reducerer nifedipin den perifere resistens og medfører en forbedring af det perifere blodomløb, mens afterload reduceres. Derfor er Nifedipine Pharmamatch retard effektivt ved angina pectoris og hypertension.

I en klinisk undersøgelse blev effekten af Nifedipine retard depottabletter på kardiovaskulær og cerebrovaskulær sygelighed undersøgt. Det primære gennembrud var kombinationen af slagtilfælde, MI (inkl. pludselig død), hjertestop eller død som følge af andre kardiovaskulære årsager (sammensat gennembrud).

Denne randomiserede, dobbeltblinde, prospektive undersøgelse blev udført på en gennemsnitspopulation af patienter med hypertension, som udover et blodtryk på 150/95 mm Hg eller derover eller et systolisk blodtryk på >160 mm Hg, præsenteret med mindst en anden kardiovaskulær risikofaktor. I alt blev 6321 patienter (55-80 år) behandlet over 3 til 4,8 år med Nifedipine Retard eller en standardkombination af diuretika (hydrochlorothiazid 25 mg + amilorid 5 mg). Resultaterne viser, at Nifedipine Retard demonstrerer både en sammenlignelig antihypertensiv effekt og en sammenlignelig effekt på ovennævnte sammensatte gennembrud. Separate analyser af de individuelle gennembrud viser små forskelle mellem grupper behandlet med nifedipin eller diuretika i tilfælde af slagtilfælde (2,0% versus 2,3%), MI (2,9% versus 2,7%) og død som følge af andre kardiovaskulære lidelser (0,4% versus 0,4%). Tilfældet af hjertestop viser en forskel mellem begge behandlinger (0,9% versus 0,3%). I betragtning af undersøgelsens design, kan der ikke trækkes konklusioner ud af resultaterne af den separate analyse.

Desuden var antallet af rapporterede symptomatiske bivirkninger højere i den gruppe, der blev behandlet med nifedipin end i kontrolgruppen. Det kunne hovedsagligt skyldes øget tilfælde af perifert ødem. Antallet af alvorlige bivirkninger samt antallet af rapporterede metaboliserelaterede bivirkninger, så som hypokalæmi, hyponatræmi og hyperuremi, var lavere i den gruppe, der blev behandlet med nifedipin.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Nifedipin optages hurtigt og næsten fuldstændigt (>90%). Biotilgængeligheden er ca. 40-60%. Nifedipine Pharmamatch retard er formuleret således, at det aktive stof frigives i tarmen med praktisk konstant frekvens over en periode på 16 til 18 timer. Derfor er tabletterne egnet til administration en gang dagligt. En næsten konstant frigivelsesfrekvens giver en relativt konstant koncentration af det aktive stof i plasma uden store forskelle mellem maksimum- og minimumniveauer.

Det tager noget tid (tidsforsinkelse på 2-4 timer) før det aktive stof udskilles fra Nifedipine Pharmamatch retard tabletterne. Desuden gennemgår det aktive stof en first-pass-effekt, som det er tilfældet med alle orale administrationer.

Steady-state koncentrationer er allerede nået efter administration af den anden Nifedipine Pharmamatch retard tablet.

Samtidig indtagelse af grapefrugtjuice reducerer first-pass-effekten på nifedipin (se afsnit 4.5). Nifedipins farmakokinetiske egenskaber i Nifedipine Pharmamatch retard tabletterne er lineær i et dosisområde på 30-180 mg. Baseret på resultaterne af bioækvivalensundersøgelser kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter på 30 mg og 60 mg betragtes som værende bioækvivalente med referenceproduktet Adalat OROS under faste- og mæthedsforhold.

Da det har vist sig, at Nifedipine Pharmamatch retard tabletterne er bioækvivalente med det nifedipinindeholdende produkt Adalat OROS tabletter, kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter til enhver tid erstattes af Adalat OROS tabletter.

Fordeling:

Både nifedipin og dets metabolitter er hovedsagligt bundet til plasmaprotein (92-98%).

Metabolisme

Nifedipin gennemgår en first-pass-metabolisme i leveren af 30-40%.

Nifedipin er næsten fuldstændigt metaboliseret (> 90%); ca. 70-80% er udskilt via urinen.

De to hovedmetabolitter er pyridin-3-carbonisk syremetabolit og en 2-hydroxymethyl-pyridin-3-carbonisk syremetabolit eller, afhængigt af pH-værdien, dens lactonform. Metabolitterne er farmakologisk inaktive og ugiftige.

Udskillelse

Nifedipin har en kort halveringstid på ca. 2 – 4 timer. Efter frigivelse og optagelse af den sidste dosis, reduceres plasmakoncentrationen og viser de samme halveringsværdier, som blev set ved orale formler. Hos patienter med leverlidelser er udskillelseshalveringstiden klart forlænget og den totale clearance er reduceret. I alvorlige tilfælde kan det være nødvendigt at nedsætte dosen.

5.3 Prækliniske data

De prækliniske data viser ingen særlig fare for mennesker på basis af traditionelle undersøgelser af sikkerhedsfarmakologi, gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og karcinogenicitetspotentiale.

I undersøgelser med mus, rotter og kaniner, inducerede en dosis som var maternelt toksisk i nogle tilfælde teratogene effekter samt embryotoksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjælpestoffer

Carbomer, colloidal siliciumdioxid (E551), hypromellose (E464), lactose monohydrat, magnesiumstearat (E572), methacrylsyre copolymer, macrogol, povidon (E1201), rød jernoxid (E172), talcum (E553b), titandioxid (E171)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale emballage.

6.5 Emballage

Kartonæsker med blisterpakning af PVC/PVDC og aluminiumsfolie.

Nifedipine Pharmamatch 60 mg tabletter findes som depottabletter i en kalenderpakning af 28 tabletter (2 blisterpakninger med 14 tabletter).

6.6 Særlige forholdsregler ved bortskaffelse

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Holland

- 8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**
RVG 31823 – Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, depottabletter
- 9. DATO FOR DEN FØRSTE TILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**
29. november 2004
- 10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

ETIKETTERING

OPLYSNINGER DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter
Nifedipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF(AKTIVE STOFFER)

Hver tablet indeholder: 30 mg nifedipin

3. FORTEGNELSE OVER HJÆLPESTOFFER

Carbomer, colloidal siliciumdioxid (E551), hypromellose (E464), lactose monohydrat, magnesiumstearat (E572), methacrylsyre copolymer, macrogol, povidon (E1201), rød jernoxid (E172), talcum (E553b) og titaniumdioxid (E171).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder lactose.

8. UDLØBSDATO

Må ikke bruges efter:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch nr.:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTER STRIPS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter
Nifedipin.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

PM

3. UDLØBSDATO

Udl.

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

OPLYSNINGER DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter
Nifedipin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF(AKTIVE STOFFER)

Hver tablet indeholder: 60 mg nifedipin

3. FORTEGNELSE OVER HJÆLPESTOFFER

Carbomer, colloidal siliciumdioxid (E551), hypromellose (E464), lactose monohydrat, magnesiumstearat (E572), methacrylsyre copolymer, macrogol, povidon (E1201), rød jernoxid (E172), talcum (E553b) og titaniumdioxid (E171).

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG INDGIVELSESVej(E)

Oral brug.
Læs indlægssedlen inden brug.

6. ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Indeholder lactose.

8. UDLØBSDATO

Må ikke bruges efter:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale emballage.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)
--

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch nr.:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

MINDSTEKRAV TIL OPLYSNINGER PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTER STRIPS
--

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter
Nifedipin.

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

PM

3. UDLØBSDATO

Udl.

4. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Batch:

5. ANDET

INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter

Nifedipin

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, før De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem denne indlægsseddel. Du kan få brug for den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kan skade dem, også selvom deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Nifedipine Pharmamatch retard er og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Nifedipine Pharmamatch retard
3. Hvordan De tager Nifedipine Pharmamatch retard
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan De opbevarer Nifedipine Pharmamatch retard
6. Yderligere oplysninger

1. HVAD NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD ER OG HVAD DET ANVENDES TIL

Nifedipine Pharmamatch tablets leveres i blisterpakninger af 28.

Nifedipin er en del af en lægemiddelgruppe, der får blodkarrerne til at slappe af og udvides (calciumantagonister). Ved at gøre det forbedres blodomløbet i hjertet og lemmer og blodtrykket falder og brystmerter forebygges (angina pectoris).

- Nifedipine Pharmamatch retard anvendes til at reducere hyppigheden af en spændt, smertefuld brystsmerte, der skyldes iltmangel i hjertemusklen (angina pectoris). Nifedipine Pharmamatch retard kan bruges alene eller i kombination med medicin fra en anden medicingruppe, der kaldes β -blokkere.
- Nifedipine Pharmamatch retard anvendes til at behandle for højt blodtryk (hypertension).

2. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE NIFEDIPINE PHARMAMATCH

De bør ikke tage Nifedipine Pharmamatch

- Hvis De er allergisk (overfølsom) overfor nifedipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nifedipine Pharmamatch retard.
- Hvis De er gravid.
- Hvis De har oplevet et kollaps pga. et hjerteproblem (kardiogent chok)
- Hvis De har aorta-forsnævring (aortisk stenose).
- Hvis De lider af en ustabil angina pectoris.
- Hvis De har haft et hjerteanfald for mindre end en måned siden.
- Hvis De anvender lægemidlet rifampicin (et lægemiddel, der bruges til bestemte infektionssygdomme).

Vær særlig forsigtig med at anvende Nifedipine Pharmamatch retard

- Hvis De lider af nedsat blodomløb i fingre og/eller tæer pga. en forsnævring af venerne (iskæmi). Nifedipin kan forværre det nedsatte blodomløb.
- Hvis De oplever alvorlige brystmerter eller hvis brystmerterne forværres. I et sådan tilfælde skal De stoppe med at tage Nifedipine Pharmamatch retard og kontakte Deres læge.

- Hvis hjertets pumpekraft er utilstrækkelig (decompensatio cordis). Nifedipin kan forværre en eksisterende decompensatio cordis.
- Hvis De lider af diarre. Nifedipins virkningstid kan forkortes.
- Hvis De har en alvorlig forsnævring i tarmsystemet. Der kan forekomme forstoppelse. Nifedipine Pharmamatch retard tabletter må ikke foreskrives til disse patienter.
- Hvis De bruger en stoma. De må ikke anvende dette lægemiddel i sådan et tilfælde.
- i tilfælde af *in vitro* fertilisering (IVF). Nifedipin kan reducere chancen for befrugtning.
- Hvis De har et lavt blodtryk (hypotension). Nifedipin kan sænke blodtrykket yderligere.
- Hvis De har diabetes. Diabetikere, der tager Nifedipine Pharmamatch retard kan have behov for justering af deres kontrol.
- Hvis De tager andre lægemidler for højt blodtryk, da disse lægemidler kan øge effekten af Nifedipine Pharmamatch retard på blodtrykket.
- Hvis Deres blodtryk fortsætter med at stige på trods af behandlingen (malignant hypertension).

De bør ikke anvende Nifedipine Pharmamatch retard til at behandle et angina-anfald, når det forekommer, men hellere til at reducere hyppigheden af den angina De oplever over tid.

De bør ikke anvende Nifedipine Pharmamatch retard til sekundær prævention af et hjerteanfald.

Dosering i tilfælde af nedsat leverfunktion

Hvis Deres leverfunktion er lavere end normalt, kan Deres læge foreskrive en lavere dosis.

Dosering i tilfælde af nedsat nyrefunktion

Patienter med nyrelidelser kræver ikke justering af dosis.

Patienter, der er i nyredialyse og har et meget højt blodtryk og en lav blodvolumen kan måske opleve et pludseligt fald af blodtrykket, når de tager Nifedipine Pharmamatch retard. Hvis De er i nyredialyse, skal De konsultere Deres læge før De tager dette lægemiddel.

Brug hos børn

Nifedipin anbefales ikke til børn

Brug af andre lægemidler

Oplys Deres læge eller apotek, hvis De tager eller for nyligt har taget andre lægemidler, især rifampicin, inkl. håndkøbsmedicin.

Indtagelse af Nifedipine Pharmamatch retard sammen med mad og drikke

Nifedipins blodtrykssænkende effekt kan forstærkes ved indtagelse af grapefrugtjuice. Det anbefales ikke at drikke grapefrugtjuice, når De behandles med Nifedipine Pharmamatch retard.

Det anbefales, at tage Nifedipine Pharmamatch tabletterne om morgenen med et glas vand (ikke grapefrugtjuice).

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek om råd, før De tager nogen form for medicin.

Graviditet

Sikkerheden ved nifedipin under graviditet er ikke påvist. Nifedipin er kontraindikeret under graviditet og anbefales ikke til kvinder, der planlægger at blive gravide i den nærmeste fremtid.

Amning

En lille del af nifedipin udskilles i modermælken. Der savnes oplysninger om risiko for det ammende barn. Som forholdsregel anbefales det at stoppe amningen.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Nifedipin kan medføre svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, især i begyndelsen af behandlingen, efter ændring af Deres medicinering eller når det indtages sammen med alkohol. Derfor kan evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner være nedsat.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard indeholder lactose. Hvis De har fået oplyst af Deres læge, at De er intolerant over for nogle sukkerarter, skal De kontakte Deres læge før De tager dette lægemiddel.

3. HVORDAN DE TAGER NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosering

Nifedipine Pharmamatch retard bør altid tages i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker.

Den normale indledende dosis er en 30 mg tablet en gang daglig. Deres læge kan om nødvendigt øge dosen til 90 mg en gang daglig.

Hvordan De tager lægemidlet

Tabletterne bør ikke tygges eller knækkes over. Det anbefales, at tage tabletterne med et glas vand (ikke grapefrugtjuice) om morgenen.

Behandlingens varighed

Deres læge afgør behandlingens varighed. Stop ikke behandlingen uden først at have konsulteret Deres læge.

Hvis De tager mere Nifedipine Pharmamatch retard end De bør

Hvis De tager mere Nifedipine Pharmamatch retard end De burde, skal De øjeblikkeligt kontakte Deres læge eller apotek. Det kan være nødvendigt at udskille produktet og genetablere de stabile kardiovaskulære forhold.

Hvis De tager for meget nifedipin, kan der opstå et lavt blodtryk (hypotension), hvilket genkendes ved symptomer som svimmelhed, kvalme, opkast, døsighed, konfusion, letargi, rødme, iltmangel (hypoxi), hovedpine eller røde pletter i ansigtet. Der kan eventuelt opstå bevidstløshed. Øget eller nedsat hjertefrekvens er også et symptom på overdosering.

I tilfælde af en overdosis, anbefales det at man lægger patienten ned med løftede ben, for eksempel ved hjælp af nogle puder.

Hvis De glemmer at tage Nifedipine Pharmamatch retard

Hvis De har glemt at tage Nifedipine Pharmamatch retard, skal De gøre følgende så hurtigt som muligt. Hvis det imidlertid næsten er tid til at tage den næste dosis (fx. De sprang en dag over), skal De springe den glemte dosis over og tage medicinen i henhold til den almindelige dosisforskrift. I tvivlstilfælde skal De altid spørge Deres læge eller apotek.

Tag ikke dobbeltdosis for at indhente en glemt tablet.

Hvis De holder op med at tage Nifedipine Pharmamatch retard

Hvis De pludselig holder op med at tage denne medicin, vil de symptomer De havde før De startede med at tage denne medicin vende tilbage. I tvivlstilfælde skal De altid spørge Deres læge eller apotek.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Nifedipine Pharmamatch retard have bivirkninger, selvom ikke alle får dem.

Følgende bivirkninger kan forekomme:

Meget almindelige (mere end 1 ud af 10 patienter):

- hovedpine

- rødme
- hævelse, især af ankler og ben
- svimmelhed
- ørhed
- følelsen af tryk i hovedet.

Almindelige (mere end 1 ud af 100, men mindre end 1 ud af 10 patienter):

- angina (ved pludselig seponering af nifedipin)
- uregelmæssigt hjerteslag (palpitationer)
- hjertestop
- træthed
- konstipation
- svimmelhed
- kvalme
- øget hyppighed eller forværring af angina
- øget iltmangel i hjertet, inkl. hjerteanfald
- lavt blodtryk (hypotension)
- pludseligt lavt blodtryk, der opstår når man rejser sig op (orthostatisk hypotension)

Ualmindelige (mere end 1 ud af 1.000, men mindre end 1 ud af 100 patienter):

- forstyrrelser i hjerterytmen
- øget følsomhed, især i arme og ben
- øjenreaktioner, så som smerter i øjne, midlertidige synsforstyrrelser.
- trækninger i fingrene
- feber de første par dage efter behandlingens start
- forbigående forøgelse af leverenzymen
- oesophageal reflux
- allergisk leverinfektion
- øget blodtryk i portalvenen hos patienter med alkoholinduceret cirrhose
- degradering af livmoderens slimhinde (endometriatrofi)
- nedsat blodgennemstrømning til fingre og tæer (reduktion af blodgennemstrømningen) hos patienter med Raynaud's syndrom

Sjældne (mere end 1 ud af 10.000, men mindre end 1 ud af 1.000 patienter):

- hududslæt
- muskelkramper
- tandkødsbetændelse
- en masse fremmede materialer i maven (bezoar)
- en mindre udvikling af brystvævet hos ældre mænd (gynaecomasti)

Meget sjældne (Mindre end 1 ud af 10.000 patienter):

- sengevædning
- depression.
- blegner på huden, hvor den bliver udsat for sollys (fototoksicitet)
- pludselig forværring af nyrefunktion hos patienter med kroniske nyreproblemer
- hævelser omkring øjnene (periorbitalt ødem)
- støj i ørerne (tinnitus).
- fugt i lungerne (pulmonært ødem)
- besvimelse (synkop)
- hjerteblok
- afskalning af huden (exfoliativ dermatitis)
- alvorlige blegner på huden og/eller slimhinderne på læber, øjne, mund, næse eller kønsorganerne (tegn på Steven-Johnson syndrom)
- hududslæt (erythema multiform, nældefeber, ikke-flygtig medikamentelt udslæt, nældefeber)
- nedsat produktion af røde blodceller (aplastisk anæmi)
- forøgelse af blodkaliumniveauerne (når de bruges sammen med andre lægemidler kaldet propranolol)

-

Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. HVORDAN DE OPBEVARER NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Nifedipine Pharmamatch retard efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten efter "Anv. inden". De første to (2) tal angiver måneden og de sidste to (2) tal angiver året. Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den måned.

Opbevar Nifedipine Pharmamatch retard tabletter i den originale emballage.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Nifedipine Pharmamatch retard indeholder

- Det aktive stof er nifedipin. Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, depottabletter indeholder 30 mg nifedipin pr. tablet.
- De øvrige indholdsstoffer er: Carbomer, colloidal siliciumdioxid (E551), hypromellose (E464), lactose monohydrat, magnesiumstearat (E572), methacrylsyre copolymer, macrogol, povidon (E1201), rød jernoxid (E172), talcum (E553b) og titaniumdioxid (E171).

Hvordan Nifedipine Pharmamatch retard ser ud og pakningsindhold

Nifedipine Pharmamatch retard er depottabletter, som er runde, bikonvekse tabletter med en bleg rød farve.

Nifedipine Pharmamach retard tabletter leveres i en kalenderpakning med 28 tabletter (2 blisterpakninger med hver 14 tabletter).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Pharmachemie B.V.
P.O.Box 82
3930 EB Woudenberg
Holland

Denne indlægsseddel blev sidst godkendt i {MM/ÅÅÅÅ}.

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter

Nifedipin

Læs hele denne indlægsseddel omhyggeligt, før De begynder at anvende dette lægemiddel.

- Gem denne indlægsseddel. Du kan få brug for den igen.
- Kontakt Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.
- Dette lægemiddel er ordineret til Dem personligt. De bør ikke give det videre til andre. Det kan skade dem, også selvom deres symptomer er de samme som Deres egne.
- Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

Denne indlægsseddel fortæller:

1. Hvad Nifedipine Pharmamatch retard er og hvad det anvendes til
2. Hvad De skal gøre, før De begynder at tage Nifedipine Pharmamatch retard
3. Hvordan De tager Nifedipine Pharmamatch retard
4. Mulige bivirkninger
6. Hvordan De opbevarer Nifedipine Pharmamatch retard
6. Yderligere oplysninger

2. HVAD NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD ER OG HVAD DET ANVENDES TIL

Nifedipine Pharmamatch tablets leveres i blisterpakninger af 28.

Nifedipin er en del af en lægemiddelgruppe, der får blodkarrerne til at slappe af og udvides (calciumantagonister). Ved at gøre det forbedres blodomløbet i hjertet og lemmer og blodtrykket falder og brystsmerte forebygges (angina pectoris).

- Nifedipine Pharmamatch retard anvendes til at reducere hyppigheden af en spændt, smertefuld brystsmerte, der skyldes iltmangel i hjertemusklens (angina pectoris). Nifedipine Pharmamatch retard kan bruges alene eller i kombination med medicin fra en anden medicingruppe, der kaldes β -blokkere.
- Nifedipine Pharmamatch retard anvendes til at behandle for højt blodtryk (hypertension).

4. HVAD DE SKAL GØRE, FØR DE BEGYNDER AT TAGE NIFEDIPINE PHARMAMATCH

De bør ikke tage Nifedipine Pharmamatch

- Hvis De er allergisk (overfølsom) overfor nifedipin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Nifedipine Pharmamatch retard.
- Hvis De er gravid.
-
- Hvis De har oplevet et kollaps pga. et hjerteproblem (kardiogent chok)
- Hvis De har aorta-forsnævring (aortisk stenose).
- Hvis De lider af en ustabil angina pectoris.
- Hvis De har haft et hjerteanfald for mindre end en måned siden.
- Hvis De anvender lægemidlet rifampicin (et lægemiddel, der bruges til bestemte infektionssygdomme).

Vær særlig forsigtig med at anvende Nifedipine Pharmamatch retard

- Hvis De lider af nedsat blodomløb i fingre og/eller tæer pga. en forsnævring af venerne (iskæmi). Nifedipin kan forværre det nedsatte blodomløb.

- Hvis De oplever alvorlige bryst smerter eller hvis bryst smerterne forværres. I et sådan tilfælde skal De stoppe med at tage Nifedipine Pharmamatch retard og kontakte Deres læge.
- Hvis hjertets pumpekraft er utilstrækkelig (decompensatio cordis). Nifedipin kan forværre en eksisterende decompensatio cordis.
- Hvis De lider af diarre. Nifedipins virkningstid kan forkortes.
- Hvis De har en alvorlig forsnævring i tarmsystemet. Der kan forekomme forstoppelse. Nifedipine Pharmamatch retard tabletter må ikke foreskrives til disse patienter.
- Hvis De bruger en stoma. De må ikke anvende dette lægemiddel i sådan et tilfælde.
- i tilfælde af *in vitro* fertilisering (IVF). Nifedipin kan reducere chancen for befrugtning.
- Hvis De har et lavt blodtryk (hypotension). Nifedipin kan sænke blodtrykket yderligere.
- Hvis De har diabetes. Diabetikere, der tager Nifedipine Pharmamatch retard kan have behov for justering af deres kontrol.
- Hvis De tager andre lægemidler for højt blodtryk, da disse lægemidler kan øge effekten af Nifedipine Pharmamatch retard på blodtrykket.
- Hvis Deres blodtryk fortsætter med at stige på trods af behandlingen (malignant hypertension).

De bør ikke anvende Nifedipine Pharmamatch retard til at behandle et angina-anfald, når det forekommer, men hellere til at reducere hyppigheden af den angina De oplever over tid.

De bør ikke anvende Nifedipine Pharmamatch retard til sekundær prævention af et hjerteanfald.

Dosering i tilfælde af nedsat leverfunktion

Hvis Deres leverfunktion er lavere end normalt, kan Deres læge foreskrive en lavere dosis.

Dosering i tilfælde af nedsat nyrefunktion

Patienter med nyrelidelser kræver ikke justering af dosis.

Patienter, der er i nyredialyse og har et meget højt blodtryk og en lav blodvolumen kan måske opleve et pludseligt fald af blodtrykket, når de tager Nifedipine Pharmamatch retard. Hvis De er i nyredialyse, skal De konsultere Deres læge før De tager dette lægemiddel.

Brug hos børn

Nifedipin anbefales ikke til børn

Brug af andre lægemidler

Oplys Deres læge eller apotek, hvis De tager eller for nyligt har taget andre lægemidler, især rifampicin, inkl. håndkøbsmedicin.

Indtagelse af Nifedipine Pharmamatch retard sammen med mad og drikke

Nifedipins blodtrykssænkende effekt kan forstærkes ved indtagelse af grapefrugtjuice. Det anbefales ikke at drikke grapefrugtjuice, når De behandles med Nifedipine Pharmamatch retard.

Det anbefales, at tage Nifedipine Pharmamatch tabletterne om morgenen med et glas vand (ikke grapefrugtjuice).

Graviditet og amning

Spørg Deres læge eller apotek om råd, før De tager nogen form for medicin.

Graviditet

Sikkerheden ved nifedipin under graviditet er ikke påvist. Nifedipin er kontraindikeret under graviditet og anbefales ikke til kvinder, der planlægger at blive gravide i den nærmeste fremtid.

Amning

En lille del af nifedipin udskilles i modermælken. Der savnes oplysninger om risiko for det ammende barn. Som forholdsregel anbefales det at stoppe amningen.

Bilkørsel og betjening af maskiner

Nifedipin kan medføre svimmelhed, hovedpine, træthed eller kvalme, især i begyndelsen af behandlingen, efter ændring af Deres medicinering eller når det indtages sammen med alkohol. Derfor kan evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner være nedsat.

Vigtige oplysninger om visse af indholdsstofferne i Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard indeholder lactose. Hvis De har fået oplyst af Deres læge, at De er intolerant over for nogle sukkerarter, skal De kontakte Deres læge før De tager dette lægemiddel.

5. HVORDAN DE TAGER NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosering

Nifedipine Pharmamatch retard bør altid tages i nøje overensstemmelse med Deres læges instruktioner. De bør konsultere Deres læge eller apotek, hvis De er usikker.

Den normale indledende dosis er en 30 mg tablet en gang daglig. Deres læge kan om nødvendigt øge dosen til 90 mg en gang daglig.

Hvordan De tager lægemidlet

Tabletterne bør ikke tygges eller knækkes over. Det anbefales, at tage tabletterne med et glas vand (ikke grapefrugtjuice) om morgenen.

Behandlingens varighed

Deres læge afgør behandlingens varighed. Stop ikke behandlingen uden først at have konsulteret Deres læge.

Hvis De tager mere Nifedipine Pharmamatch retard end De bør

Hvis De tager mere Nifedipine Pharmamatch retard end De burde, skal De øjeblikkeligt kontakte Deres læge eller apotek. Det kan være nødvendigt at udskille produktet og genetablere de stabile kardiovaskulære forhold.

Hvis De tager for meget nifedipin, kan der opstå et lavt blodtryk (hypotension), hvilket genkendes ved symptomer som svimmelhed, kvalme, opkast, døsighed, konfusion, letargi, rødme, iltmangel (hypoxi), hovedpine eller røde pletter i ansigtet. Der kan eventuelt opstå bevidstløshed. Øget eller nedsat hjerterefrekvens er også et symptom på overdosering.

I tilfælde af en overdosis, anbefales det at man lægger patienten ned med løftede ben, for eksempel ved hjælp af nogle puder.

Hvis De glemmer at tage Nifedipine Pharmamatch retard

Hvis De har glemt at tage Nifedipine Pharmamatch retard, skal De gøre følgende så hurtigt som muligt. Hvis det imidlertid næsten er tid til at tage den næste dosis (fx. De sprang en dag over), skal De springe den glemte dosis over og tage medicinen i henhold til den almindelige dosisforskrift. I tvivlstilfælde skal De altid spørge Deres læge eller apotek.

Tag ikke dobbeltdosis for at indhente en glemt tablet.

Hvis De holder op med at tage Nifedipine Pharmamatch retard

Hvis De pludselig holder op med at tage denne medicin, vil de symptomer De havde før De startede med at tage denne medicin vende tilbage. I tvivlstilfælde skal De altid spørge Deres læge eller apotek.

Spørg Deres læge eller apotek, hvis De har yderligere spørgsmål.

4. MULIGE BIVIRKNINGER

Som alle andre lægemidler kan Nifedipine Pharmamatch retard have bivirkninger, selvom ikke alle får dem.

Følgende bivirkninger kan forekomme:

Meget almindelige (mere end 1 ud af 10 patienter):

- hovedpine
- rødme
- hævelse, især af ankler og ben
- svimmelhed
- ørhed
- følelsen af tryk i hovedet.

Almindelige (mere end 1 ud af 100, men mindre end 1 ud af 10 patienter):

- angina (ved pludselig seponering af nifedipin)
- uregelmæssigt hjerteslag (palpitationer)
- hjertestop
- træthed
- konstipation
- svimmelhed
- kvalme
- øget hyppighed eller forværring af angina
- øget iltmangel i hjertet, inkl. hjerteranfald
- lavt blodtryk (hypotension)
- pludseligt lavt blodtryk, der opstår når man rejser sig op (orthostatisk hypotension)

Ualmindelige (mere end 1 ud af 1.000, men mindre end 1 ud af 100 patienter):

- forstyrrelser i hjerterytmen
- øget følsomhed, især i arme og ben
- øjenreaktioner, så som smerter i øjne, midlertidige synsforstyrrelser.
- trækninger i fingrene
- feber de første par dage efter behandlingens start
- forbigående forøgelse af leverenzzymer
- oesophageal reflux
- allergisk leverinfektion
- øget blodtryk i portalvenen hos patienter med alkoholinduceret cirrhose
- degradering af livmoderens slimhinde (endometriatrofi)
- nedsat blodgennemstrømning til fingre og tæer (reduktion af blodgennemstrømningen) hos patienter med Raynaud's syndrom

Sjældne (mere end 1 ud af 10.000, men mindre end 1 ud af 1.000 patienter):

- hududslæt
- muskelkramper
- tandkødsbetændelse
- en masse fremmede materialer i maven (bezoar)
- en mindre udvikling af brystvævet hos ældre mænd (gynaecomasti)

Meget sjældne (Mindre end 1 ud af 10.000 patienter):

- sengevædning
- depression.
- blegner på huden, hvor den bliver udsat for sollys (fototoksicitet)
- pludselig forværring af nyrefunktion hos patienter med kroniske nyreproblemer
- hævelser omkring øjnene (periorbitalt ødem)
- støj i ørerne (tinnitus).
- fugt i lungerne (pulmonært ødem)
- besvimelse (synkop)
- hjerteblok
- afskalning af huden (exfoliativ dermatitis)
- alvorlige blegner på huden og/eller slimhinderne på læber, øjne, mund, næse eller kønsorganerne (tegn på Steven-Johnson syndrom)
- hududslæt (erythema multiform, nældefeber, ikke-flygtig medikamentelt udslæt, nældefeber)

- nedsat produktion af røde blodceller (aplastisk anæmi)
- forøgelse af blodkaliumniveauerne (når de bruges sammen med andre lægemidler kaldet propranolol)
-

Hvis nogle af bivirkningerne bliver alvorlige eller De bemærker nogen form for bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel, bør De fortælle det til Deres læge eller apotek.

5. HVORDAN DE OPBEVARER NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Opbevares utilgængeligt for børn.

Anvend ikke Nifedipine Pharmamatch retard efter udløbsdatoen, som er angivet på etiketten efter "Anv. inden". De første to (2) tal angiver måneden og de sidste to (2) tal angiver året. Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den måned.

Opbevar Nifedipine Pharmamatch retard tabletter i den originale emballage.

Medicinen må ikke tilføres spildevand eller husholdningsaffald. Spørg Deres apotek hvad De skal gøre ved medicin, der ikke længere er nødvendig. Disse forholdsregler er med til at beskytte miljøet.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Hvad Nifedipine Pharmamatch retard indeholder

- Det aktive stof er nifedipin. Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, depottabletter indeholder 60 mg nifedipin pr. tablet.
- De øvrige indholdsstoffer er: Carbomer, colloidal siliciumdioxid (E551), hypromellose (E464), lactose monohydrat, magnesiumstearat (E572), methacrylsyre copolymer, macrogol, povidon (E1201), rød jernoxid (E172), talcum (E553b) og titaniumdioxid (E171).

Hvordan Nifedipine Pharmamatch retard ser ud og pakningsindhold

Nifedipine Pharmamatch retard er depottabletter, som er runde, bikonvekse tabletter med en bleg rød farve.

Nifedipine Pharmamach retard tabletter leveres i en kalenderpakning med 28 tabletter (2 blisterpakninger med hver 14 tabletter).

Indehaveren af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Pharmachemie B.V.
P.O.Box 82
3930 EB Woudenberg
Holland

Denne indlægsseddel blev sidst godkendt i {MM/ÅÅÅÅ}.