

BILAGA I

**FÖRTECKNING ÖVER LÄKEMEDLETS NAMN, LÄKEMEDELSFORM, STYRKOR,
ADMINISTRERINGSSÄTT SAMT SÖKANDE OCH INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE
FÖR FÖRSÄLJNING I MEDLEMSSTATERNA**

<u>Medlemsstat</u>	<u>Innehavare av godkännande för försäljning</u>	<u>Sökanden</u>	<u>Fantasinamn</u>	<u>Styrka</u>	<u>Läkemedelsform</u>	<u>Administreringssätt</u>
Belgien		International Pharmaceutical Services (IPS), Jozef Nellenslei 10, 2100 Deurne, Belgium	Nifedipine TEVA 30/60 mg retard	30 mg / 60 mg	Depottablett	Oral användning
Nederländerna	Pharmamatch BV, Stationsweg Oost 281-D, 3931 ER Woudenberg, The Netherlands		Nifedipine Pharmamatch retard 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Depottablett	Oral användning
Förenade Kungariket		Neolab Ltd., 57 High Street, Odiham, Hants, RG29 1LF United Kingdom	Neozipine XL 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Depottablett	Oral användning

BILAGA II

EMEA:S VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄLEN TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

ÖVERGRIPANDE SAMMANFATTNING AV DEN VETENSKAPLIGA UTVÄRDERINGEN AV NIFEDIPIN PHARMAMATCH RETARD 30/60 mg med synonymer (se bilaga I)

Hittills har begränsade data från exponerade graviditeter under första trimestern inte visat någon ökad frekvens av kongenitala missbildningar jämfört med frekvensen i den allmänna populationen. Vidare är det i vissa fall nödvändigt att använda nifedipin för att behandla hypertensiva gravida kvinnor. Det finns situationer där andra behandlingsalternativ inte är lämpliga eller där det är lämpligt att låta kalciumantagonister ingå i en kombination av olika läkemedel efter en noggrann utvärdering av risker och nytta. Att kontraindicera användning av nifedipin hos fertila kvinnor, vilket innebär en kontraindikation från början av graviditetens första trimester, skulle således leda till minskade behandlingsmöjligheter i denna målpopulation eftersom nifedipin inte kan betraktas som en teratogen produkt. Faktum är att det på EU:s marknad finns nifedipinprodukter som varken är kontraindicerade för graviditet eller fertila kvinnor. Sammanfattningsvis är den varning till fertila kvinnor som föreslås av sökanden i punkt 4.6 "Graviditet och amning" relevant och tillräcklig.

Begränsade data visar att nifedipin går över i human bröstmjolk i låg grad. Det kan inte uteslutas att det nyfödda barnet kan påverkas. CHMP anser det dock inte motiverat att kontraindicera användningen hos ammande mödrar. Den föreslagna formuleringen att i förekommande fall undvika amning under behandling i punkt 4.6 i produktresumén är således tillräcklig.

Sammanfattningsvis stöder risk/nyttaförhållandet uppfattningen att användningen av nifedipin inte bör kontraindiceras för fertila eller ammande kvinnor.

SKÄL TILL ÄNDRING AV PRODUKTRESUMÉN, MÄRKNINGEN OCH BIPACKSEDELN

Med beaktande av följande:

- Syftet med hänskjutandet var att enas om huruvida nifedipin bör kontraindiceras för fertila eller ammande kvinnor och att ändra produktresumén med hänsyn till tillgängliga säkerhetsdata.
- Den produktresumé, märkning och bipacksedel som föreslagits av sökanden har bedömts med utgångspunkt i den dokumentation som lagts fram, den vetenskapliga diskussionen i kommittén och den nya formulering som föreslås i det uppdaterade riktlinjedokumentet om produktresuméer från oktober 2005 och de senaste mallarna för kvalitetsgranskning av dokument, version 7.

förordar CHMP godkännanden för försäljning för vilka produktresumén, märkningen och bipacksedeln finns i bilaga III för Nifedipin Pharmamatch Retard 30/60 mg och synonymer (se bilaga I).

BILAGA III
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 30 mg nifedipin.

Hjälpämnen:

Titandioxid (E171): färgämne

Röd järnoxid (E172): färgämne

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter.

Runda, bikonvexa tabletter med en ljusröd färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris som monoterapi eller i kombination med en betablockerare.

För behandling av alla grader av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringsätt

Oral administration.

Behandling bör titreras fram för att nå optimal effekt för varje patients individuella behov.

Beroende på de kliniska symtomen, bör standarddoseringen gradvis ökas.

Följande dosering rekommenderas för vuxna:

För kronisk stabil angina pectoris (utlöst av ansträngning):

Den rekommenderade initialdosen är en 30mg tablett dagligen. Doseringen kan ökas enligt individuella behov upp till maximalt 90mg dagligen.

För hypertoni:

Den rekommenderade initialdosen är en 30mg tablett dagligen. Om nödvändigt kan doseringen ökas enligt individuella behov upp till maximalt 90mg dagligen.

Tabletterna ska sväljas hela och ska inte bitas i, tuggas eller krossas. Helst ska tabletterna tas på morgonen med ett glas vatten (ej grapefruktjuice; se även avsnitt 4.5).

Den behandlande läkaren bestämmer hur länge behandlingen ska pågå.

Patienter som bytt från andra kalciumantagonister bör börja behandlingen med den rekommenderade initialdosen 30mg Nifedipine Pharmamatch retard dagligen. Efterföljande titrering till en högre dos kan påbörjas om kliniskt befogat.

Nedsatt leverfunktion:

Patienter med nedsatt leverfunktion måste noggrant kontrolleras och en minskning av dosen kan vara nödvändig i svåra fall.

Nedsatt njurfunktion:

För patienter med nedsatt njurfunktion ska en anpassning av doseringen ej vara nödvändig.

Barn och tonåringar:

Nifedipin rekommenderas ej till barn och tonåringar beroende på otillräckliga uppgifter avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot nifedipin eller annan dihydropyridin eller mot något hjälpämne.
- Graviditet (Se avsnitt 4.6).
- Kardiogen chock, kliniskt signifikant aortastenosis, instabil angina pectoris, under en hjärtinfarkt eller inom en månad efter en hjärtinfarkt.
- Användning av rifampicin.

4.4 Varningar och försiktighet

I sällsynta fall kan användning av nifedipin leda till allvarliga besvär av angina pectoris, förmodligen på grund av snabb resorption och en alltför abrupt sänkning av blodtrycket. Om detta inträffar bör den behandlande läkaren omedelbart underrättas och behandlingen med nifedipin bör upphöra.

Nifedipin kan förvärra existerande hjärtsvikt hos:

- patienter med en förträngning i utflödeskanalen, i vilken en ökning av hjärtsviktens gradient ibland förekommer (t.ex. aortastenosis) (Se avsnitt 4.3);
- patienter med högersidig hjärtsvikt, hos vilka i vissa fall en minskad hjärtminutvolym och ökad vätskeanhopning kan förekomma.

Nifedipin bör användas med varsamhet hos patienter med (hotande) ischemi i fingrar och/eller tår, eftersom denna kan förvärras på grund av ett lägre perfusionsstryck och därmed nedsatt vävnadsperfusion.

Hos patienter med diarré kan tiden som tabletten tillbringar i mag-tarmsystemet förkortas, och därmed också verkan förkortas.

Eftersom symtom av förträngning kan infinna sig hos patienter med en preexisterande svår förträngning i mag-tarmsystemet, bör Nifedipine Pharmamatch retard inte ges till dessa patienter. Symtom av förträngning har också uppstått hos patienter som ej fått diagnosen förträngning i mag-tarmsystemet. Nifedipine Pharmamatch retard ska ej heller skrivas ut till patienter med Kocks reservoar (ileostomi efter proctokolektomi).

Försiktighet krävs vid mycket lågt blodtryck (grav hypotoni med systoliskt tryck under 90 mmHg).

Varsamhet måste iaktas hos patienter med hypotoni eftersom det finns en risk för ytterligare sänkning av blodtrycket.

Möjligheten av en additiv effekt som resulterar i postural hypotoni måste tas hänsyn till när Nifedipine Pharmamatch retard används i kombination med andra betablockerande läkemedel och antihypertensiva medel. Nifedipine Pharmamatch retard förhindrar ej eventuella effekter av återfall efter upphörande av annan antihypertensiv behandling.

Det ska inte användas för sekundär prevention av hjärtinfarkt.

Det ska inte användas för akuta anfall av angina.

Säkerhet vid malign hypertoni har inte fastställts.

Diabetespatienter som tar Nifedipine Pharmamatch retard kan behöva anpassa sin kontroll. Hos patienter med möjlig hyperglykemi, bör nifedipin ges med varsamhet.

Hos dialyspatienter med malign hypertoni och hypovolemi kan en markant sänkning i blodtrycket förekomma.

Patienter med sällan förekommande ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte ta detta läkemedel.

In vitro fertilisering

I enstaka fall av *in vitro* fertilisering har kalciumantagonister som nifedipin associerats med reversibla biokemiska förändringar i spermies huvud som kan resultera i nedsatt spermiefunktion. Hos de män som upprepade gånger misslyckas med att avla ett barn genom *in vitro* fertilisering, och där ingen annan förklaring kan hittas, bör kalciumantagonister som nifedipin tas under övervägande som möjlig orsak.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nifedipin metaboliseras via cytokrom P450 3A4-systemet (CYP3A4), som finns i tarmslimhinnan och levern. Mediciner som är kända för att antingen hämma eller inducera detta enzym kan därför förändra absorptionen (efter oral administration) eller elimination av nifedipin.

Ämnen som inducerar CYP3A4

Rifampicin

Rifampicin inducerar CYP3A4-systemet kraftigt. Efter administration tillsammans med rifampicin minskar biotillgängligheten av nifedipin markant (95% minskning av AUC) och följaktligen försvagas dess effektivitet. Administration av nifedipin tillsammans med rifampicin är därför kontraindicerat.

Fenytoin

Fenytoin inducerar CYP3A4-systemet. Efter administration tillsammans med fenytoin, minskar biotillgängligheten av nifedipin (70% minskning av AUC) och följaktligen minskar dess effektivitet. När båda medicinerna administreras med varandra, bör den kliniska responsen av nifedipin uppföljas och, om nödvändigt, en ökning av nifedipindosen tas under övervägande. Om nifedipindosen ökas under administration av båda medicinerna, bör en minskning av nifedipindosen tas under övervägande när behandlingen med fenytoin är avslutad.

Ämnen som hämmar CYP3A4

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar CYP3A4-systemet. Administration av grapefruktjuice tillsammans med nifedipin orsakar ökade plasmakoncentrationer av nifedipin, på grund av en minskad första passage-metabolism. Följaktligen kan detta öka effekten av sänkt blodtryck som nifedipin ger. Efter regelbundet intag av grapefruktjuice, kan denna effekt pågå under minst tre dagar efter det sista intagandet av grapefruktjuice. Intag av grapefruktjuice under behandling med nifedipin avrådes (se även avsnitt 5.2).

Cimetidin

Cimetidin hämmar CYP3A4-systemet och ökar plasmakoncentrationen av nifedipin, och kan därför förhöja den antihypertensiva effekten hos nifedipin. Detta måste övervägas vid behandling av högt blodtryck.

Erytromycin, fluoxetin, proteashämmare och azolderivat

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts mellan nifedipin och aktiva ämnen som hämmar CYP3A4-systemet, som erytromycin, fluoxetin, proteashämmare (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) och azolderivat (ketoconazol, itraconazol och fluconazol). Det har påvisats att några av dessa ämnen, som fluoxetin, indinavir och ritonavir, hämmar metabolismen av nifedipin som går via CYP3A4 *in vitro*. Administration av de nämnda medicinerna tillsammans med nifedipin kan förväntas leda till en betydande ökning i biotillgänglighet av nifedipin, på grund av en minskad första passage-metabolism och minskad elimination. I fall av samtidig användning bör blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av nifedipindosen övervägas.

Andra interaktioner med nifedipin

Karbamazepin, fenobarbiton och valproinsyra

Det har visats att vissa ämnen påverkar plasmakoncentrationen av den strukturellt besläktade kalciumantagonisten nimodipin, antingen genom enzyminduktion (karbamazepin, fenobarbiton) eller enzyminhibition (valproinsyra). Därför kan en ökning eller minskning av nifedipin plasmakoncentrationer och följaktligen en förändring i verkan inte uteslutas.

Antihypertensiva mediciner

Nifedipins blodtryckssänkande effekt kan induceras genom att administrera tillsammans med andra antihypertensiva mediciner.

Om nifedipin administreras tillsammans med β -blockerande mediciner, måste patienten noggrant kontrolleras eftersom grav hypotoni kan uppträda. Dessutom kan en försämring av hjärtsvikt uppstå.

Quinidin

Vissa studier visar ökade plasmakoncentrationer av nifedipin som administrerats tillsammans med quinidin, medan andra inte hittade någon effekt på de farmakokinetiska egenskaperna hos nifedipin. Om quinidin används under en pågående nifedipinbehandling, bör blodtrycket kontrolleras noggrant. Om nödvändigt bör nifedipindosen minskas (se även avsnitt 'Effekter av Nifedipine Pharmamatch retard på andra aktiva ämnen').

Quinupristin/Dalfopristin

Samtidig administration av quinupristin/dalfopristin och nifedipin kan leda till ökade plasmakoncentrationer av nifedipin ($C_{\max}$ ökar med 33% jämfört med placebo). I fall av samtidig användning av båda mediciner, bör blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av nifedipindosen övervägas.

Diltiazem

Diltiazem minskar clearance av nifedipin. Försiktighet bör iaktas om båda medicinerna används i kombination. En minskning av nifedipindosen kan övervägas.

Cisaprid

Samtidig administration av cisaprid och nifedipin kan leda till ökade plasmakoncentrationer av nifedipin. Om båda medicinerna används samtidigt bör blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av nifedipindosen övervägas.

Digoxin

Samtidig administration av nifedipin och digoxin kan leda till minskad clearance av digoxin och, följaktligen, en ökning i digoxinhalten i plasma. Som en försiktighetsåtgärd bör patienten undersökas för symtom av överdos av digoxin. Om nödvändigt, bör en minskning av glykosiddosen övervägas där hänsyn tas till plasmakoncentrationen av digoxin.

Quinidin

I enskilda fall, vid användning i kombination med nifedipin, har serumhalten av quinidin visat sig minskat eller, efter avslutad nifedipinbehandling, ökat. Därför rekommenderas att kontrollera quinidinnivån i plasma. Om nödvändigt, rekommenderas en anpassning av

quinidindosen när behandling med nifedipin startar eller upphör under behandling med quinidin (se även avsnittet 'Interaktioner av andra mediciner med Nifedipine Pharmamatch retard').

Diuretika

Om nifedipin läggs till en behandling med diuretika, kan en temporär inducerad saluretisk effekt uppstå, och en preexisterande hypokalemi kan induceras.

Intravenöst magnesiumsulfat

Försiktighet måste iakttas om nifedipin administreras tillsammans med intravenöst magnesiumsulfat. I enstaka fall av samtidig användning har neuromuskulär blockad observerats.

Takrolimus

Det har visats att takrolimus metaboliseras via cytokrom P450 3A4-systemet. Publicerad data visar att i enstaka fall kan takrolimusdosen minskas om den administreras samtidigt med nifedipin. Vid samtidig administration av båda medicinerna, bör takrolimusnivåer i plasma kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av takrolimusdosen övervägas.

Mediciner som inte påverkar Nifedipine Pharmamatch retard eller som inte påverkas av Nifedipine Pharmamatch retard.

Samtidig administration av nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyra, benazepril, candesartan cilexetil, doxazosin, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidin, rosiglitazon eller triamteren/hydroklorotiazid påverkar ej farmakokinetiken hos nifedipin.

Samtidig administration av nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyra förändrar inte effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregation eller blödningstid.

Vid samtidig användning påverkar nifedipin inte farmakokinetiken hos candesartan cilexetil, cerivastatin eller irbesartan.

Andra typer av interaktioner

Nifedipin kan felaktigt öka de spektrofotometriska värdena hos vanillylmandelsyra i urin. Emellertid är HPLC-mätningar oförändrade.

4.6 Graviditet och amning

Det finns inte tillräckligt med data över användning av nifedipin hos gravida kvinnor. Studier med djur har visat reproduktiv toxicitet, bestående av embryotoxicitet och teratogeniska effekter vid maternellt toxiska doser. Nifedipin är kontraindicerad under graviditet (Se avsnitt 4.3). Nifedipin bör ej användas av kvinnor som har för avsikt att bli gravida inom en nära framtid (se avsnitt 4.4).

Användning hos ammande mödrar

Nifedipin avsöndras in i bröstmjölken i små mängder. Det är ej känt om en farmakologisk effekt kan inträffa hos spädbarnet på grund av detta; men det rekommenderas att amningen ska stoppas som en försiktighetsåtgärd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos patienter som upplever yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan försämrad reaktionstid påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Detta inträffar framför allt i början av behandlingen, vid en förändring av medicinering eller vid samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Förekomst av biverkningar klassificeras som mycket vanliga (>10%); vanliga (1-10%); mindre vanliga (0.1-1%); sällsynta (0.01-0.1%) eller mycket sällsynta inklusive enstaka fall (<0.01%).

Ogynnsamma reaktioner är ofta dosrelaterade och inträffar oftast under de första veckorna efter behandlingens början.

Kardiovaskulära:

- *Mycket vanliga:* perifert ödem, rodnad (ansiktet blir rött).
- *Vanliga:* angina pectoris efter abrupt avlägsnande av nifedipin, ökad förekomst av angina eller förvärrad angina, förvärrad myokardiell ischemi inklusive hjärtinfarkt, palpitationer (takykardi – ökad puls), kongestiv hjärtsvikt, hypotoni, ortostatisk hypotoni.
- *Mindre vanliga:* ventrikulär arytm, ledningsstörningar, exacerbation av supraventrikulär arytm, minskat blodflöde i fingrarna hos patienter med Raynauds syndrom.
- *Mycket sällsynta:* lungödem, synkope, hjärtblock.

Andningsvägar, thorax och mediastinum:

- *Mycket sällsynta:* lungödem

Magtarmsystemet:

- *Vanliga:* konstipation, illamående.
- *Mindre vanliga:* refluxesofagit hos patienter med systemisk skleros, läkemedelsinducerad hepatit, ökat portatryck hos patienter med alkoholinducerad cirrhos, övergående ökning av leverenzym.
- *Sällsynta:* besöarer, gingival hyperplasi efter långtidsbehandling som helt försvinner när nifedipinbehandlingen upphör.

Nervsystemet:

- *Mindre vanliga:* parestesi i extremiteterna (armar och ben), ryckningar i fingrarna.
- *Mycket sällsynta:* depression.

Blod och lymfsystemet:

- *Mycket sällsynta:* aplastisk anemi, ökning av serumkalium när nifedipin kombineras med propranolol.

Endokrina systemet:

- *Sällsynta:* gynekomasti hos män över 50 år; reversibel när behandlingen upphör.

Hud och subkutan vävnad:

- *Sällsynta:* hudutslag.
- *Mycket sällsynta:* exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom, erytema multiforme, urtikaria, fixt läkemedelsutslag, pemfigus, fototoxicitet.

Muskel- och skelettsystemet samt bindväv:

- *Sällsynta:* muskelspasmer.

Reproduktionssystemet och bröst:

- *Mindre vanliga:* atrofiskt endometrium.

- *Mycket sällsynta:* nokturn enures, akut, reversibel försämring av njurfunktion hos patienter med kronisk njurinsufficiens.

Ögon:

- *Mindre vanliga:* reaktioner i ögat så som ögonsmärta, temporära synstörningar.

Öron och hörselgångar:

- *Mycket sällsynta:* periorbitalt ödem, tinnitus.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället:

- *Mycket vanliga:* huvudvärk, svindel, yrsel, känsla av tryck i huvudet.

- *Vanliga:* yrsel, trötthet.

- *Mindre vanliga:* feber under de första dagarna efter påbörjad behandling.

4.9 Överdoser

Kliniska effekter

- Grav hypotoni på grund av vasodilatation, och takykardi eller bradykardi är de mest troliga yttringarna av överdosering.
- Metaboliska störningar inklusive hyperglykemi, metabolisk acidosis och hypo- eller hyperkalemi.
- Effekter på hjärtat kan inkludera hjärtblock, AV-dissociation och asystole, och kardiogen chock med lungödem.
- Andra toxiska effekter inkluderar illamående, kräkningar, sömnhet, yrsel, förvirring, letargi, rodnad, hypoxi, huvudvärk, röda prickar i ansiktet, och medvetlöshet till gränsen för koma.

Behandling

Elimination av det aktiva ämnet och återställande av ett stabilt kardiovaskulärt tillstånd har prioritet. Efter oralt intagande är magsköljning indicerat, om nödvändigt i kombination med sköljning av tunntarmen.

Speciellt när det gäller depotprodukter (Nifedipine Pharmamatch retard) måste elimineringen vara så fullständig som möjligt och inkludera tunntarmen, för att förhindra den annars oundvikliga påföljande absorptionen av det aktiva ämnet.

Aktivt kol bör ges var 4:e timme i doser om 25g för vuxna, 10g för barn om nifedipin har intagits av misstag.

Hemodialys är ej av nytta, eftersom nifedipin inte kan dialyseras. Emellertid kan plasmaferes rekommenderas (hög plasmaproteinbindning, relativt liten distributionsvolym).

Blodtryck, EKG, centralt artärtryck, pulmonary wedge pressure, urea och elektrolyter bör kontrolleras.

Bradykardi kan behandlas symtomatiskt med atropin eller med β -sympatomimetika som isoprenalin. I fall av livshotande bradykardi, kan en tillfällig pacemaker användas.

Hypotoni som resultat av kardiogen chock och arteriell vasodilatation bör behandlas med kalcium (10-20 ml kalciumglukonat 10% långsam intravenöst, upprepa om nödvändigt). Som ett resultat av denna behandling kan serumkalciumnivån nå eller överskrida den övre gränsen för normala nivåer. Om effekterna är otillräckliga kan behandlingen fortsättas under EKG-kontroll. Dessutom kan β -sympatomimetika ges, t.ex. 0.2 mg isoprenalin långsamt intravenöst eller som kontinuerlig infusion av 5 mg/min. Om en otillräcklig ökning av blodtrycket uppnås med kalcium och isoprenalin, bör vasokonstriktiva sympatomimetika som dopamin eller

noradrenalin administreras. Doseringen av dessa mediciner bör bestämmas efter patientens respons.

Ytterligare vätskor bör administreras med varsamhet för att undvika överbelastning av hjärtat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: C08CA05

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister.

Nifedipin är en kalciumantagonist och har en spasmolytisk effekt på huvudsakligen kransartärernas kärlväggar.

Som ett resultat av relaxation av musklerna i artärernas kärlväggar, reducerar nifedipin perifert motstånd, vilket leder till en förbättring av perifert blodflöde samtidigt som afterload minskar. Därför är Nifedipine Pharmamatch retard effektivt mot angina pectoris och hypertoni.

I en klinisk studie undersöktes effekten av Nifedipine retard depottabletter på kardiovaskulär och cerebrovaskulär morbiditet. Primär endpoint var kombinationen av stroke, hjärtinfarkt (inklusive plötslig död), hjärtsvikt eller död av någon annan kardiovaskulär orsak (sammansatt endpoint).

Denna randomiserade dubbelblinda prospektiva studie utfördes på en normal population av patienter med hypertoni som, utöver ett blodtryck på 150/95 mm Hg eller högre eller ett systoliskt blodtryck på >160 mm Hg, hade åtminstone ytterligare en annan kardiovaskulär riskfaktor. Totalt 6321 patienter (55-80 år) behandlades under 3 till 4,8 år med Nifedipine Retard eller en standardkombination av diuretika (hydroklorotiazid 25 mg + amilorid 5 mg). Resultaten visar att Nifedipine Retard visar både en jämförbar antihypertensiv effekt och en jämförbar effekt på ovan nämnda sammansatta endpoint.

Separat analys av individuella endpoints visar liten skillnad i incidens mellan grupperna behandlade med nifedipin eller diuretika av stroke (2,0% mot 2,3%), hjärtinfarkt (2,9% mot 2,7%) och död orsakad av någon annan kardiovaskulär sjukdom (0,4% mot 0,4%). Incidensen av hjärtsvikt visar en skillnad mellan de båda behandlingarna (0,9% mot 0,3%). Med tanke på studiens upplägg kan inga slutsatser dras av resultaten från den separata analysen.

Dessutom var antalet rapporterade symtomatiska oönskade händelser högre i gruppen som behandlats med nifedipin än i kontrollgruppen. Detta kunde huvudsakligen tillskrivas den ökade incidensen av perifert ödem. Antalet allvarliga oönskade händelser, liksom antalet rapporterade metabolismrelaterade oönskade händelser så som hypokalemi, hyponatremi och hyperuremi, var lägre i gruppen som behandlats med nifedipin.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Nifedipine absorberas snabbt och nästan fullständigt (>90%). Biotillgängligheten är omkring 40-60%.

Nifedipine Pharmamatch retard fungerar på så sätt att det frigör det aktiva ämnet i tarmen i ett praktiskt taget konstant tempo över en 16 till 18 timmars period. Därför är tabletterna lämpliga för administration en gång per dag. Ett nästan konstant tempo av frigörande ger en relativt konstant koncentration av aktivt ämne i plasma, utan större skillnader mellan maximum- och minimumnivåer.

Det tar lite tid (tidsfördröjning på 2-4 timmar) innan det aktiva ämnet frigörs från Nifedipine Pharmamatch retard tabletter. Dessutom, liksom är fallet för alla orala administrationer, undergår det aktiva ämnet en första passage-effekt.

Steady state-koncentrationer nås redan efter administration av den andra tabletten Nifedipine Pharmamatch retard.

Samtidig administration av grapefruktjuice reducerar första passage-effekten av nifedipin (se avsnitt 4.5).

De farmakokinetiska egenskaperna hos nifedipin i Nifedipine Pharmamatch retard tabletten är lineär i dosområdet 30-180 mg. Baserat på resultaten från studierna i bioekvivalens, kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter 30 mg och 60 mg anses vara bioekvivalenta med referensprodukten Adalat OROS under fastande och icke-fastande förhållanden.

Eftersom det har visats att Nifedipine Pharmamatch retard tabletter är bioekvivalenta med nifedipinprodukten Adalat OROS tabletter, kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter alltid bytas ut mot Adalat OROS tabletter.

Fördelning

Både nifedipin och dess metaboliter är huvudsakligen bundna till plasmaproteiner (92-98%).

Metabolism

Nifedipin undergår en första passagens-metabolism i levern på 30-40%.

Nifedipin är nästan helt metaboliserad (> 90%); omkring 70-80% utsöndras i urinen.

De två huvudmetaboliterna är pyridin-3-kolsyrametabolit och en 2-hydroxymetyl-pyridin-3-kolsyrametabolit eller, beroende på pH-värdet, dess laktonform. Metaboliterna är farmakologiskt inaktiva och icke-toxiska.

Elimination

Nifedipin har en kort halveringstid på ungefär 2 – 4 timmar. Efter frigörande och absorption av den slutliga dosen minskar plasmakoncentrationen, och visar samma halveringstid som observerades vid oral formulering. Hos patienter med leverinsufficiens är halveringstiden för elimination tydligt förlängd och den totala clearance är reducerad. I svåra fall kan en minskning av dosen vara nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier i säkerhetsfarmakologi, upprepade dos toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet.

I studier med möss, råttor och kaniner, inducerade en maternell toxisk dos teratogena effekter i vissa fall och embryotoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

karbomer, kolloidal silikondioxid (E551), hypromellos (E464), laktos monohydrat, magnesiumstearat (E572), metakrylsyra copolymer, makrogol, povidon (E1201), röd järnoxid (E172), talk (E533b), titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med blisterförpackning gjord av PVC/PVDC och aluminiumfolie.
Nifedipine Pharmamatch 30 mg tabletter finns tillgängliga som depottabletter i kalenderförpackning med 28 tabletter (2 blisterremsor med 14 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RVG 31822 – Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, depottabletter

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29 november 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 60 mg nifedipin.

Hjälpämnen:

Titandioxid (E171): färgämne

Röd järnoxid (E172): färgämne

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter.

Runda, bikonvexa tabletter med en ljusröd färg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Symtomatisk behandling av kronisk stabil angina pectoris som monoterapi eller i kombination med en betablockerare.

För behandling av alla grader av hypertoni.

4.2 Dosering och administreringssätt

Oral administration.

Behandling bör titreras fram för att nå optimal effekt för varje patients individuella behov.

Beroende på de kliniska symtomen, bör standarddoseringen gradvis ökas.

Följande dosering rekommenderas för vuxna:

För kronisk stabil angina pectoris (utlöst av ansträngning):

Den rekommenderade initialdosen är en 30mg tablett dagligen. Doseringen kan ökas enligt individuella behov upp till maximalt 90mg dagligen.

För hypertoni:

Den rekommenderade initialdosen är en 30mg tablett dagligen. Om nödvändigt kan doseringen ökas enligt individuella behov upp till maximalt 90mg dagligen.

Tabletterna ska sväljas hela och ska inte bitas i, tuggas eller krossas. Helst ska tabletterna tas på morgonen med ett glas vatten (ej grapefruktjuice; se även avsnitt 4.5).

Den behandlande läkaren bestämmer hur länge behandlingen ska pågå.

Patienter som bytt från andra kalciumantagonister bör börja behandlingen med den rekommenderade initialdosen 30mg Nifedipine Pharmamatch retard dagligen. Efterföljande titrering till en högre dos kan påbörjas om kliniskt befogat.

Nedsatt leverfunktion:

Patienter med nedsatt leverfunktion måste noggrant kontrolleras och en minskning av dosen kan vara nödvändig i svåra fall.

Nedsatt njurfunktion:

För patienter med nedsatt njurfunktion ska en anpassning av doseringen ej vara nödvändig.

Barn och tonåringar:

Nifedipin rekommenderas ej till barn och tonåringar beroende på otillräckliga uppgifter avseende säkerhet och effekt.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot nifedipin eller annan dihydropyridin eller mot något hjälpämne.
- Graviditet (Se avsnitt 4.6).
- Kardiogen chock, kliniskt signifikant aortastenos, instabil angina pectoris, under en hjärtinfarkt eller inom en månad efter en hjärtinfarkt.
- Användning av rifampicin.

4.4 Varningar och försiktighet

I sällsynta fall kan användning av nifedipin leda till allvarliga besvär av angina pectoris, förmodligen på grund av snabb resorption och en alltför abrupt sänkning av blodtrycket. Om detta inträffar bör den behandlande läkaren omedelbart underrättas och behandlingen med nifedipin bör upphöra.

Nifedipin kan förvärra existerande hjärtsvikt hos:

- patienter med en förträngning i utflödeskanalen, i vilken en ökning av hjärtsviktens gradient ibland förekommer (t.ex. aortastenos) (Se avsnitt 4.3);
- patienter med högersidig hjärtsvikt, hos vilka i vissa fall en minskad hjärtminutvolym och ökad vätskeanhopning kan förekomma.

Nifedipin bör användas med varsamhet hos patienter med (hotande) ischemi i fingrar och/eller tår, eftersom denna kan förvärras på grund av ett lägre perfusionstryck och därmed nedsatt vävnadsperfusion.

Hos patienter med diarré kan tiden som tabletten tillbringar i mag-tarmsystemet förkortas, och därmed också verkan förkortas.

Eftersom symtom av förträngning kan infinna sig hos patienter med en preexisterande svår förträngning i mag-tarmsystemet, bör Nifedipine Pharmamatch retard inte ges till dessa patienter. Symtom av förträngning har också uppstått hos patienter som ej fått diagnosen förträngning i mag-tarmsystemet. Nifedipine Pharmamatch retard ska ej heller skrivas ut till patienter med Kocks reservoar (ileostomi efter proctokolektomi).

Försiktighet krävs vid mycket lågt blodtryck (grav hypotoni med systoliskt tryck under 90 mmHg).

Varsamhet måste iaktas hos patienter med hypotoni eftersom det finns en risk för ytterligare sänkning av blodtrycket.

Möjligheten av en additiv effekt som resulterar i postural hypotoni måste tas hänsyn till när Nifedipine Pharmamatch retard används i kombination med andra betablockerande läkemedel och antihypertensiva medel. Nifedipine Pharmamatch retard förhindrar ej eventuella effekter av återfall efter upphörande av annan antihypertensiv behandling.

Det ska inte användas för sekundär prevention av hjärtinfarkt.

Det ska inte användas för akuta anfall av angina.

Säkerhet vid malign hypertoni har inte fastställts.

Diabetespatienter som tar Nifedipine Pharmamatch retard kan behöva anpassa sin kontroll. Hos patienter med möjlig hyperglykemi, bör nifedipin ges med varsamhet.

Hos dialyspatienter med malign hypertoni och hypovolemi kan en markant sänkning i blodtrycket förekomma.

Patienter med sällan förekommande ärftliga problem med galaktosintolerans, Lapp-laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption bör inte ta detta läkemedel.

In vitro fertilisering

I enstaka fall av *in vitro* fertilisering har kalciumantagonister som nifedipin associerats med reversibla biokemiska förändringar i spermies huvud som kan resultera i nedsatt spermiefunktion. Hos de män som upprepade gånger misslyckas med att avla ett barn genom *in vitro* fertilisering, och där ingen annan förklaring kan hittas, bör kalciumantagonister som nifedipin tas under övervägande som möjlig orsak.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nifedipin metaboliseras via cytokrom P450 3A4-systemet (CYP3A4), som finns i tarmslimhinnan och levern. Mediciner som är kända för att antingen hämma eller inducera detta enzym kan därför förändra absorptionen (efter oral administration) eller elimination av nifedipin.

Ämnen som inducerar CYP3A4

Rifampicin

Rifampicin inducerar CYP3A4-systemet kraftigt. Efter administration tillsammans med rifampicin minskar biotillgängligheten av nifedipin markant (95% minskning av AUC) och följaktligen försvagas dess effektivitet. Administration av nifedipin tillsammans med rifampicin är därför kontraindicerat.

Fenytoin

Fenytoin inducerar CYP3A4-systemet. Efter administration tillsammans med fenytoin, minskar biotillgängligheten av nifedipin (70% minskning av AUC) och följaktligen minskar dess effektivitet. När båda medicinerna administreras med varandra, bör den kliniska responsen av nifedipin uppföljas och, om nödvändigt, en ökning av nifedipindosen tas under övervägande. Om nifedipindosen ökas under administration av båda medicinerna, bör en minskning av nifedipindosen tas under övervägande när behandlingen med fenytoin är avslutad.

Ämnen som hämmar CYP3A4

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar CYP3A4-systemet. Administration av grapefruktjuice tillsammans med nifedipin orsakar ökade plasmakoncentrationer av nifedipin, på grund av en minskad första passage-metabolism. Följaktligen kan detta öka effekten av sänkt blodtryck som nifedipin ger. Efter regelbundet intag av grapefruktjuice, kan denna effekt pågå under minst tre dagar efter det sista intagandet av grapefruktjuice. Intag av grapefruktjuice under behandling med nifedipin avrådes (se även avsnitt 5.2).

Cimetidin

Cimetidin hämmar CYP3A4-systemet och ökar plasmakoncentrationen av nifedipin, och kan därför förhöja den antihypertensiva effekten hos nifedipin. Detta måste övervägas vid behandling av högt blodtryck.

Erytromycin, fluoxetin, proteashämmare och azolderivat

Inga kliniska interaktionsstudier har utförts mellan nifedipin och aktiva ämnen som hämmar CYP3A4-systemet, som erytromycin, fluoxetin, proteashämmare (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) och azolderivat (ketoconazol, itraconazol och fluconazol). Det har påvisats att några av dessa ämnen, som fluoxetin, indinavir och ritonavir, hämmar metabolismen av nifedipin som går via CYP3A4 *in vitro*. Administration av de nämnda medicinerna tillsammans med nifedipin kan förväntas leda till en betydande ökning i biotillgänglighet av nifedipin, på grund av en minskad första passage-metabolism och minskad elimination. I fall av samtidig användning bör blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av nifedipindosen övervägas.

Andra interaktioner med nifedipin

Karbamazepin, fenobarbiton och valproinsyra

Det har visats att vissa ämnen påverkar plasmakoncentrationen av den strukturellt besläktade kalciumantagonisten nimodipin, antingen genom enzyminduktion (karbamazepin, fenobarbiton) eller enzyminhibition (valproinsyra). Därför kan en ökning eller minskning av nifedipin plasmakoncentrationer och följaktligen en förändring i verkan inte uteslutas.

Antihypertensiva mediciner

Nifedipins blodtryckssänkande effekt kan induceras genom att administrera tillsammans med andra antihypertensiva mediciner.

Om nifedipin administreras tillsammans med β -blockerande mediciner, måste patienten noggrant kontrolleras eftersom grav hypotoni kan uppträda. Dessutom kan en försämring av hjärtsvikt uppstå.

Quinidin

Vissa studier visar ökade plasmakoncentrationer av nifedipin som administrerats tillsammans med quinidin, medan andra inte hittade någon effekt på de farmakokinetiska egenskaperna hos nifedipin. Om quinidin används under en pågående nifedipinbehandling, bör blodtrycket kontrolleras noggrant. Om nödvändigt bör nifedipindosen minskas (se även avsnitt 'Effekter av Nifedipine Pharmamatch retard på andra aktiva ämnen').

Quinupristin/Dalfopristin

Samtidig administration av quinupristin/dalfopristin och nifedipin kan leda till ökade plasmakoncentrationer av nifedipin ($C_{\max}$ ökar med 33% jämfört med placebo). I fall av samtidig användning av båda mediciner, bör blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av nifedipindosen övervägas.

Diltiazem

Diltiazem minskar clearance av nifedipin. Försiktighet bör iaktas om båda medicinerna används i kombination. En minskning av nifedipindosen kan övervägas.

Cisaprid

Samtidig administration av cisaprid och nifedipin kan leda till ökade plasmakoncentrationer av nifedipin. Om båda medicinerna används samtidigt bör blodtrycket kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av nifedipindosen övervägas.

Digoxin

Samtidig administration av nifedipin och digoxin kan leda till minskad clearance av digoxin och, följaktligen, en ökning i digoxinhalten i plasma. Som en försiktighetsåtgärd bör patienten undersökas för symtom av överdos av digoxin. Om nödvändigt, bör en minskning av glykosiddosen övervägas där hänsyn tas till plasmakoncentrationen av digoxin.

Quinidin

I enskilda fall, vid användning i kombination med nifedipin, har serumhalten av quinidin visat sig minskat eller, efter avslutad nifedipinbehandling, ökat. Därför rekommenderas att kontrollera quinidinnivån i plasma. Om nödvändigt, rekommenderas en anpassning av

quinidindosen när behandling med nifedipin startar eller upphör under behandling med quinidin (se även avsnittet 'Interaktioner av andra mediciner med Nifedipine Pharmamatch retard').

Diuretika

Om nifedipin läggs till en behandling med diuretika, kan en temporär inducerad saluretisk effekt uppstå, och en preexisterande hypokalemi kan induceras.

Intravenöst magnesiumsulfat

Försiktighet måste iakttas om nifedipin administreras tillsammans med intravenöst magnesiumsulfat. I enstaka fall av samtidig användning har neuromuskulär blockad observerats.

Takrolimus

Det har visats att takrolimus metaboliseras via cytokrom P450 3A4-systemet. Publicerad data visar att i enstaka fall kan takrolimusdosen minskas om den administreras samtidigt med nifedipin. Vid samtidig administration av båda medicinerna, bör takrolimusnivåer i plasma kontrolleras och, om nödvändigt, en minskning av takrolimusdosen övervägas.

Mediciner som inte påverkar Nifedipine Pharmamatch retard eller som inte påverkas av Nifedipine Pharmamatch retard.

Samtidig administration av nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyra, benazepril, candesartan cilexetil, doxazosin, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidin, rosiglitazon eller triamteren/hydroklorotiazid påverkar ej farmakokinetiken hos nifedipin.

Samtidig administration av nifedipin med 100 mg acetylsalicylsyra förändrar inte effekten av acetylsalicylsyra på trombocytaggregation eller blödningstid.

Vid samtidig användning påverkar nifedipin inte farmakokinetiken hos candesartan cilexetil, cerivastatin eller irbesartan.

Andra typer av interaktioner

Nifedipin kan felaktigt öka de spektrofotometriska värdena hos vanillylmandelsyra i urin. Emellertid är HPLC-mätningar oförändrade.

4.6 Graviditet och amning

Det finns inte tillräckligt med data över användning av nifedipin hos gravida kvinnor. Studier med djur har visat reproduktiv toxicitet, bestående av embryotoxicitet och teratogeniska effekter vid maternellt toxiska doser. Nifedipin är kontraindicerad under graviditet (Se avsnitt 4.3). Nifedipin bör ej användas av kvinnor som har för avsikt att bli gravida inom en nära framtid (se avsnitt 4.4).

Användning hos ammande mödrar

Nifedipin avsöndras in i bröstmjölken i små mängder. Det är ej känt om en farmakologisk effekt kan inträffa hos spädbarnet på grund av detta; men det rekommenderas att amningen ska stoppas som en försiktighetsåtgärd.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Hos patienter som upplever yrsel, huvudvärk, trötthet eller illamående kan försämrad reaktionstid påverka förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Detta inträffar framför allt i början av behandlingen, vid en förändring av medicinering eller vid samtidigt intag av alkohol.

4.8 Biverkningar

Förekomst av biverkningar klassificeras som mycket vanliga (>10%); vanliga (1-10%); mindre vanliga (0.1-1%); sällsynta (0.01-0.1%) eller mycket sällsynta inklusive enstaka fall (<0.01%).

Ogynnsamma reaktioner är ofta dosrelaterade och inträffar oftast under de första veckorna efter behandlingens början.

Kardiovaskulära:

- *Mycket vanliga:* perifert ödem, rodnad (ansiktet blir rött).
- *Vanliga:* angina pectoris efter abrupt avlägsnande av nifedipin, ökad förekomst av angina eller förvärrad angina, förvärrad myokardiell ischemi inklusive hjärtinfarkt, palpitationer (takykardi – ökad puls), kongestiv hjärtsvikt, hypotoni, ortostatisk hypotoni.
- *Mindre vanliga:* ventrikulär arytmi, ledningsstörningar, exacerbation av supraventrikulär arytmi, minskat blodflöde i fingrarna hos patienter med Raynauds syndrom.
- *Mycket sällsynta:* lungödem, synkope, hjärtblock.

Andningsvägar, thorax och mediastinum:

- *Mycket sällsynta:* lungödem

Magtarmsystemet:

- *Vanliga:* konstipation, illamående.
- *Mindre vanliga:* refluxesofagit hos patienter med systemisk skleros, läkemedelsinducerad hepatit, ökat portatryck hos patienter med alkoholinducerad cirrhos, övergående ökning av leverenzymmer.
- *Sällsynta:* besöarer, gingival hyperplasi efter långtidsbehandling som helt försvinner när nifedipinbehandlingen upphör.

Nervsystemet:

- *Mindre vanliga:* parestesi i extremiteterna (armar och ben), ryckningar i fingrarna.
- *Mycket sällsynta:* depression.

Blod och lymfsystemet:

- *Mycket sällsynta:* aplastisk anemi, ökning av serumkalium när nifedipin kombineras med propranolol.

Endokrina systemet:

- *Sällsynta:* gynekomasti hos män över 50 år; reversibel när behandlingen upphör.

Hud och subkutan vävnad:

- *Sällsynta:* hudutslag.
- *Mycket sällsynta:* exfoliativ dermatit, Steven-Johnsons syndrom, erytema multiforme, urtikaria, fixt läkemedelsutslag, pemfigus, fototoxicitet.

Muskel- och skelettsystemet samt bindväv:

- *Sällsynta:* muskeltkramp.

Reproduktionssystemet och bröst:

- *Mindre vanliga:* atrofiskt endometrium.

- *Mycket sällsynta:* nokturn enures, akut, reversibel försämring av njurfunktion hos patienter med kronisk njurinsufficiens.

Ögon:

- *Mindre vanliga:* reaktioner i ögat så som ögonsmärta, temporära synstörningar.

Öron och hörselgångar:

- *Mycket sällsynta:* periorbitalt ödem, tinnitus.

Allmänna symtom och symtom vid administreringsstället:

- *Mycket vanliga:* huvudvärk, svindel, yrsel, känsla av tryck i huvudet.

- *Vanliga:* yrsel, trötthet.

- *Mindre vanliga:* feber under de första dagarna efter påbörjad behandling.

4.9 Överdoser

Kliniska effekter

- Grav hypotoni på grund av vasodilatation, och takykardi eller bradykardi är de mest troliga yttringarna av överdosering.
- Metaboliska störningar inklusive hyperglykemi, metabolisk acidosis och hypo- eller hyperkalemi.
- Effekter på hjärtat kan inkludera hjärtblock, AV-dissociation och asystole, och kardiogen chock med lungödem.
- Andra toxiska effekter inkluderar illamående, kräkningar, sömnhet, yrsel, förvirring, letargi, rodnad, hypoxi, huvudvärk, röda prickar i ansiktet, och medvetlöshet till gränsen för koma.

Behandling

Elimination av det aktiva ämnet och återställande av ett stabilt kardiovaskulärt tillstånd har prioritet. Efter oralt intagande är magsköljning indicerat, om nödvändigt i kombination med sköljning av tunntarmen.

Speciellt när det gäller depotprodukter (Nifedipine Pharmamatch retard) måste elimineringen vara så fullständig som möjligt och inkludera tunntarmen, för att förhindra den annars oundvikliga påföljande absorptionen av det aktiva ämnet.

Aktivt kol bör ges var 4:e timme i doser om 25g för vuxna, 10g för barn om nifedipin har intagits av misstag.

Hemodialys är ej av nytta, eftersom nifedipin inte kan dialyseras. Emellertid kan plasmaferes rekommenderas (hög plasmaproteinbindning, relativt liten distributionsvolym).

Blodtryck, EKG, centralt artärtryck, pulmonary wedge pressure, urea och elektrolyter bör kontrolleras.

Bradykardi kan behandlas symtomatiskt med atropin eller med β -sympatomimetika som isoprenalin. I fall av livshotande bradykardi, kan en tillfällig pacemaker användas.

Hypotoni som resultat av kardiogen chock och arteriell vasodilatation bör behandlas med kalcium (10-20 ml kalciumglukonat 10% långsam intravenöst, upprepa om nödvändigt). Som ett resultat av denna behandling kan serumkalciumnivån nå eller överskrida den övre gränsen för normala nivåer. Om effekterna är otillräckliga kan behandlingen fortsättas under EKG-kontroll. Dessutom kan β -sympatomimetika ges, t.ex. 0.2 mg isoprenalin långsamt intravenöst eller som kontinuerlig infusion av 5 mg/min. Om en otillräcklig ökning av blodtrycket uppnås med kalcium och isoprenalin, bör vasokonstriktiva sympatomimetika som dopamin eller

noradrenalin administreras. Doseringen av dessa mediciner bör bestämmas efter patientens respons.

Ytterligare vätskor bör administreras med varsamhet för att undvika överbelastning av hjärtat.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

ATC-kod: C08CA05

Farmakoterapeutisk grupp: Kalciumantagonister.

Nifedipin är en kalciumantagonist och har en spasmolytisk effekt på huvudsakligen kransartärernas kärlväggar.

Som ett resultat av relaxation av musklerna i artärernas kärlväggar, reducerar nifedipin perifert motstånd, vilket leder till en förbättring av perifert blodflöde samtidigt som afterload minskar. Därför är Nifedipine Pharmamatch retard effektivt mot angina pectoris och hypertoni.

I en klinisk studie undersöktes effekten av Nifedipine retard depottabletter på kardiovaskulär och cerebrovaskulär morbiditet. Primär endpoint var kombinationen av stroke, hjärtinfarkt (inklusive plötslig död), hjärtsvikt eller död av någon annan kardiovaskulär orsak (sammansatt endpoint).

Denna randomiserade dubbelblinda prospektiva studie utfördes på en normal population av patienter med hypertoni som, utöver ett blodtryck på 150/95 mm Hg eller högre eller ett systoliskt blodtryck på >160 mm Hg, hade åtminstone ytterligare en annan kardiovaskulär riskfaktor. Totalt 6321 patienter (55-80 år) behandlades under 3 till 4,8 år med Nifedipine Retard eller en standardkombination av diuretika (hydroklorotiazid 25 mg + amilorid 5 mg). Resultaten visar att Nifedipine Retard visar både en jämförbar antihypertensiv effekt och en jämförbar effekt på ovan nämnda sammansatta endpoint.

Separat analys av individuella endpoints visar liten skillnad i incidens mellan grupperna behandlade med nifedipin eller diuretika av stroke (2,0% mot 2,3%), hjärtinfarkt (2,9% mot 2,7%) och död orsakad av någon annan kardiovaskulär sjukdom (0,4% mot 0,4%). Incidensen av hjärtsvikt visar en skillnad mellan de båda behandlingarna (0,9% mot 0,3%). Med tanke på studiens upplägg kan inga slutsatser dras av resultaten från den separata analysen.

Dessutom var antalet rapporterade symtomatiska oönskade händelser högre i gruppen som behandlats med nifedipin än i kontrollgruppen. Detta kunde huvudsakligen tillskrivas den ökade incidensen av perifert ödem. Antalet allvarliga oönskade händelser, liksom antalet rapporterade metabolismrelaterade oönskade händelser så som hypokalemi, hyponatremi och hyperuremi, var lägre i gruppen som behandlats med nifedipin.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Absorption

Nifedipine absorberas snabbt och nästan fullständigt (>90%). Biotillgängligheten är omkring 40-60%.

Nifedipine Pharmamatch retard fungerar på så sätt att det frigör det aktiva ämnet i tarmen i ett praktiskt taget konstant tempo över en 16 till 18 timmars period. Därför är tabletterna lämpliga för administration en gång per dag. Ett nästan konstant tempo av frigörande ger en relativt konstant koncentration av aktivt ämne i plasma, utan större skillnader mellan maximum- och minimumnivåer.

Det tar lite tid (tidsfördröjning på 2-4 timmar) innan det aktiva ämnet frigörs från Nifedipine Pharmamatch retard tabletter. Dessutom, liksom är fallet för alla orala administrationer, undergår det aktiva ämnet en första passage-effekt.

Steady state-koncentrationer nås redan efter administration av den andra tabletten Nifedipine Pharmamatch retard.

Samtidig administration av grapefruktjuice reducerar första passage-effekten av nifedipin (se avsnitt 4.5).

De farmakokinetiska egenskaperna hos nifedipin i Nifedipine Pharmamatch retard tabletten är lineär i dosområdet 30-180 mg. Baserat på resultaten från studierna i bioekvivalens, kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter 30 mg och 60 mg anses vara bioekvivalenta med referensprodukten Adalat OROS under fastande och icke-fastande förhållanden.

Eftersom det har visats att Nifedipine Pharmamatch retard tabletter är bioekvivalenta med nifedipinprodukten Adalat OROS tabletter, kan Nifedipine Pharmamatch retard tabletter alltid bytas ut mot Adalat OROS tabletter.

Fördelning

Både nifedipin och dess metaboliter är huvudsakligen bundna till plasmaproteiner (92-98%).

Metabolism

Nifedipin undergår en första passagens-metabolism i levern på 30-40%.

Nifedipin är nästan helt metaboliserad (> 90%); omkring 70-80% utsöndras i urinen.

De två huvudmetaboliterna är pyridin-3-kolsyrametabolit och en 2-hydroxymetyl-pyridin-3-kolsyrametabolit eller, beroende på pH-värdet, dess laktonform. Metaboliterna är farmakologiskt inaktiva och icke-toxiska.

Elimination

Nifedipin har en kort halveringstid på ungefär 2 – 4 timmar. Efter frigörande och absorption av den slutliga dosen minskar plasmakoncentrationen, och visar samma halveringstid som observerades vid oral formulering. Hos patienter med leverinsufficiens är halveringstiden för elimination tydligt förlängd och den totala clearance är reducerad. I svåra fall kan en minskning av dosen vara nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter visar inte några särskilda risker för människa baserat på konventionella studier i säkerhetsfarmakologi, upprepade dos toxicitet, genotoxicitet och karcinogenicitet.

I studier med möss, råttor och kaniner, inducerade en maternell toxisk dos teratogena effekter i vissa fall och embryotoxicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

karbomer, kolloidal silikondioxid (E551), hypromellos (E464), laktos monohydrat, magnesiumstearat (E572), metakrylsyra copolymer, makrogol, povidon (E1201), röd järnoxid (E172), talk (E533b), titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med blisterförpackning gjord av PVC/PVDC och aluminiumfolie.
Nifedipine Pharmamatch 60 mg tabletter finns tillgängliga som depottabletter i kalenderförpackning med 28 tabletter (2 blisterremsor med 14 tabletter).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

RVG 31823 – Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, depottabletter

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

29 november 2004

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

MÄRKNING

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ <YTTRE FÖRPACKNINGEN> OCH PÅ
<INNERFÖRPACKNINGEN>**

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. LÄKEMEDELST NAMN

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter
Nifedipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: 30 mg nifedipin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Karbomer, kolloidal silikondioxid (E551), hypromellos (E464), laktos monohydrat, magnesiumstearat (E572), metakrylsyra copolymer, makrogol, povidon (E1201), röd järnoxid (E172), talk (E553b) och titandioxid (E171).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Innehåller laktos.

8. UTGÅNGSDATUM

Använd ej efter:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

13. BATCHNUMMER

Batchnummer:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter
Nifedipin.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PM

3. UTGÅNGSDATUM

Utgångsdatum:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ <YTRE FÖRPACKNINGEN> OCH PÅ
<INNERFÖRPACKNINGEN>**

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter
Nifedipin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller: 60 mg nifedipin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Karbomer, kolloidal silikondioxid (E551), hypromellos (E464), laktos monohydrat, magnesiumstearat (E572), metakrylsyra copolymer, makrogol, povidon (E1201), röd järnoxid (E172), talk (E553b) och titandioxid (E171).

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 depottabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Innehåller laktos.

8. UTGÅNGSDATUM

Använd ej efter:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
--

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
--

13. BATCHNUMMER

Batchnummer:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I BLINDSKRIFT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

{FÖRPACKNINGSTYP}

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter
Nifedipin.

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

PM

3. UTGÅNGSDATUM

Utgångsdatum:

4. BATCHNUMMER

Batch:

5. ÖVRIGT

BIPACKSEDEL

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg depottabletter

Nifedipin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Nifedipine Pharmamatch retard är och vad det används för
2. Innan du tar Nifedipine Pharmamatch retard
3. Hur du tar Nifedipine Pharmamatch retard
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nifedipine Pharmamatch retard ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Nifedipine Pharmamatch tabletter kommer i blisterförpackningar med 28 tabletter.

Nifedipin tillhör en grupp läkemedel, så kallade kalciumantagonister, som får blodkärl att slappna av och utvidga sig. På så vis förbättras blodflödet i hjärtat och lemmarna, blodtrycket sänks och smärta i bröstkorgen (angina pectoris) förhindras.

- Nifedipine Pharmamatch retard används för att minska förekomsten av tryckande, smärtsam bröstsmärta orsakad av syrebrist i hjärtmuskeln (angina pectoris). Nifedipine Pharmamatch retard kan användas för sig själv, eller i kombination med ett läkemedel från en annan grupp mediciner som kallas betablockerare.
- Nifedipine Pharmamatch retard används för behandling av högt blodtryck (hypertoni).

2. INNAN DU TAR NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Använd inte Nifedipine Pharmamatch retard

- om du är allergisk (överkänslig) mot nifedipin eller något av övriga innehållsämnen i Nifedipine Pharmamatch retard.
- om du är gravid.
- om du har haft en kollaps som var orsakad av ett hjärtproblem (kardiogen chock)
- om du har en förträngning av stora kroppspulsåderna, aorta (aortastenosis).
- om du lider av instabil angina pectoris.
- om du haft en hjärtattack för mindre än en månad sedan.
- om du använder läkemedlet rifampicin (ett läkemedel som används vid vissa infektionssjukdomar).

Var särskilt försiktig med Nifedipine Pharmamatch retard

- om du lider av nedsatt blodflöde till fingrar och/eller tår som orsakats av förträngning av kärlen (ischemi). Nifedipin kan förvärra det minskade blodflödet.
- om du upplever svår bröstsmärta, eller om bröstsmärtan förvärras. I sådana fall bör du sluta ta Nifedipine Pharmamatch retard och kontakta din läkare.

- om hjärtats pumpförmåga är otillräcklig (hjärtsvikt). Nifedipin kan förvärra en redan befintlig hjärtsvikt.
- om du lider av diarré. Tiden som nifedipin är verksam kan förkortas.
- om du har en svår förträngning i mag-tarmsystemet. Förstoppning (tilltäppning) kan förekomma. Nifedipine Pharmamatch retard tabletter får ej skrivas ut till dessa patienter.
- om du har en stomi. Om så är fallet får du inte använda detta läkemedel.
- vid *in vitro* fertilisering (IVF). Nifedipin kan minska chansen för befruktning.
- om du har lågt blodtryck (hypotoni). Nifedipin kan ytterligare sänka blodtrycket.
- om du har diabetes. Diabetespatienter som använder Nifedipine Pharmamatch retard kan behöva anpassa sin kontroll.
- om du använder andra läkemedel för högt blodtryck, eftersom dessa läkemedel kan förhöja Nifedipine Pharmamatch retards effekt på blodtrycket.
- om ditt blodtryck fortsätter att öka trots behandling (malign hypertoni).

Du bör inte använda Nifedipine Pharmamatch retard för att behandla en anginaattack när den inträffar, men istället för att minska förekomsten av angina som du upplever över en längre tid.

Du bör inte använda Nifedipine Pharmamatch retard för sekundär prevention av en hjärtattack.

Dosering vid försämrad leverfunktion

Om din leverfunktion är lägre än normalt kan din läkare föreskriva en lägre dos.

Dosering vid försämrad njurfunktion

Patienter med njurinsufficiens ska inte behöva anpassa dosen.

Patienter som får njurdialys och har mycket högt blodtryck och liten blodvolym kan uppleva ett plötsligt fall i blodtrycket om de tar Nifedipine Pharmamatch retard. Om du får njurdialys, konsultera din läkare innan du tar denna medicinen.

Användning hos barn

Nifedipin rekommenderas ej till barn

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, i synnerhet rifampicin, även receptfria sådana.

Intag av Nifedipine Pharmamatch retard med mat och dryck

Den blodtryckssänkande effekten av nifedipin kan höjas om man tar läkemedlet med grapefruktjuice. Det rekommenderas att inte dricka grapefruktjuice när man behandlas med Nifedipine Pharmamatch retard.

Det rekommenderas att ta Nifedipine Pharmamatch tabletterna på morgonen med ett glas vatten (inte grapefruktjuice).

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Graviditet

Nifedipins säkerhet under graviditet har inte fastställts. Nifedipin är kontraindicerad under graviditet och rekommenderas ej för kvinnor som har för avsikt att bli gravida inom den närmsta framtiden.

Amning

En liten del nifedipin följer med bröstmjölken. Det är ej känt om detta leder till effekter hos spädbarnet. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Nifedipin kan orsaka yrsel, huvudvärk, trötthet och illamående, speciellt i början av behandlingen, efter en ändring av medicineringen eller när det tas med alkohol. Därför kan förmågan att köra bil eller använda maskiner försämrast.

Viktig information om något(ra) innehållsämne(n) i Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard innehåller laktos. Om din läkare har sagt att du är intolerant mot vissa typer av socker, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosering

Ta alltid Nifedipine Pharmamatch retard enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanligaste initialdosen är en 30mg tablett dagligen. Om nödvändigt kan din läkare höja dosen till 90 mg dagligen.

Så här tar du tabletten

Du ska inte tugga eller bryta tabletterna. Det rekommenderas att ta tabletterna på morgonen med ett glas vatten (inte grapefruktjuice).

Behandlingens tidsperiod

Din läkare bestämmer hur lång tid behandlingen ska pågå. Sluta inte med behandlingen i förtid utan att ha rådfrågat din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Nifedipine Pharmamatch retard

Om du har tagit för stor mängd av Nifedipine Pharmamatch retard, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. Eliminering av produkten och återställande av stabila kardiovaskulära förhållanden kan vara nödvändigt.

Om du tar för mycket nifedipin kan lågt blodtryck (hypotoni) inträffa, som kan kännas igen av symtom som yrsel, illamående, kräkningar, slöhet, förvirring, apati, rodnad, syrebrist (hypoxi), huvudvärk eller röda prickar i ansiktet. Så småningom kan medvetenlöshet inträffa. Ökad eller minskad hjärtfrekvens är också symtom på en överdos.

Om en överdos inträffar rekommenderas att patienten läggs ned med benen i upphöjt läge t.ex. genom att använda kuddar.

Om du har glömt att ta Nifedipine Pharmamatch retard

Om du glömt att ta Nifedipine Pharmamatch retard, så gör det så snart som möjligt. Men, om det nästan är tid att ta nästa dos (d.v.s. du hoppade över en dag), hoppa över den missade dosen och fortsätt ta medicinen enligt det normala doseringsschemat. Om du är osäker, kontakta alltid läkare eller apotekspersonal.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Nifedipine Pharmamatch retard

Om du plötsligt slutar ta detta läkemedel kan symtomen du hade innan du började ta läkemedlet komma tillbaka. Om du är osäker, kontakta alltid läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan X orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan inträffa:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 patienter):

- huvudvärk
- rodnad
- svullnad, framför allt vristerna och benen
- svindel
- yrsel
- känsla av tryck i huvudet.

Vanliga (fler än 1 av 100, men färre än 1 av 10 patienter):

- angina (vid plötsligt upphörande av nifedipin)
- oregelbunden hjärtrytm (palpitationer)
- hjärtsvikt
- trötthet
- förstoppning
- yrsel
- illamående
- ökad förekomst av eller förvärrad angina
- ökad syrebrist i hjärtat, inklusive en hjärtattack
- lågt blodtryck (hypotoni)
- plötsligt lågt blodtryck som inträffar när man ställer sig upp (ortostatisk hypotoni).

Mindre vanliga (fler än 1 av 1.000, men färre än 1 av 100 patienter):

- störningar i hjärtrytmen
- ökad känslighet, framför allt i armar och ben
- ögonreaktioner som smärta i ögonen, tillfälliga synstörningar
- ryckande fingrar
- feber under de första dagarna efter behandlingens start
- övergående ökning av leverenzymmer
- esofagal reflux
- läkemedelsinducerad leverinfektion
- ökat blodtryck i portavenen hos patienter med alkoholinducerad cirrhos
- nedbrytning av livmoderns slemhinnor (atrofiskt endometrium)
- nedsatt blodflöde till fingrar och tår hos patienter med Raynauds syndrom

Sällsynta (fler än 1 av 10.000, men färre än 1 av 1.000 patienter):

- hudutslag
- muskelkramper
- inflammation i tandköttet
- en klump av främmande material i magen (besoar)
- en ringa utveckling av bröstvävnad hos äldre män (gynekomasti)

Mycket sällsynta (färre än 1 av 10.000 patienter):

- sängvätning
- depression
- blåsor på huden när den utsätts för solljus (fototoxicitet)
- plötslig försämring av njurfunktionen hos patienter med kroniska njurproblem
- svullnad runt ögonen (periorbitalt ödem)
- ljud i öronen (tinnitus).
- fukt i lungorna (pulmonärt ödem)
- svimning (synkope)
- hjärtblock
- flagnig eller fjällning av hud (exfoliativ dermatit)
- svåra blåsor på hud och/eller slemhinnor på läpparna, ögonen, munnen, näsgångarna eller könsorganen (tecken på Steven-Johnsons syndrom)
- hudutslag (erytema multiforme, pemfigus, fixt läkemedelsutslag, urtikari)

- minskad produktion av röda blodkroppar (aplastisk anemi)
- ökning av kaliumnivåer i blodet (vid användning tillsammans med ett annat läkemedel kallat propranolol)
-

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte Nifedipine Pharmamatch retard efter utgångsdatum som anges på förpackningen efter "Utgångsdatum". De två första siffrorna anger månaden, de två sista anger året. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara Nifedipine Pharmamatch retard tabletter i originalförpackningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nifedipin. Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, depottabletter innehåller 30 mg nifedipin per tablett.
- Övriga innehållsämnen är: karbomer, kolloidal silikondioxid (E551), hypromellos (E464), laktos monohydrat, magnesiumstearat (E572), metakrylsyra copolymer, makrogol, povidon (E1201), röd järnoxid (E172), talk (E533b) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Nifedipine Pharmamatch retard är depottabletter. Det är runda, bikonvexa tabletter med en ljusröd färg.

Nifedipine Pharmamach retard tabletter finns i kalenderförpackning med 28 tabletter (2 blisterremsor med 14 tabletter vardera).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Pharmamatch B.V.
Postbus 82
3930 EB Woudenberg
Nederländerna

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}

BIPACKSEDEL: INFORMATION TILL ANVÄNDAREN

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg depottabletter

Nifedipin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel.

- Spara denna bipacksedel, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

I denna bipacksedel finner du information om:

1. Vad Nifedipine Pharmamatch retard är och vad det används för
2. Innan du tar Nifedipine Pharmamatch retard
3. Hur du tar Nifedipine Pharmamatch retard
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Nifedipine Pharmamatch retard ska förvaras
6. Övriga upplysningar

1. VAD NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD ÄR OCH VAD DET ANVÄNDS FÖR

Nifedipine Pharmamatch tabletter kommer i blisterförpackningar med 28 tabletter.

Nifedipin tillhör en grupp läkemedel, så kallade kalciumantagonister, som får blodkärl att slappna av och utvidga sig. På så vis förbättras blodflödet i hjärtat och lemmarna, blodtrycket sänks och smärta i bröstkorgen (angina pectoris) förhindras.

- Nifedipine Pharmamatch retard används för att minska förekomsten av tryckande, smärtsam bröstsmärta orsakad av syrebrist i hjärtmuskeln (angina pectoris). Nifedipine Pharmamatch retard kan användas för sig själv, eller i kombination med ett läkemedel från en annan grupp mediciner som kallas betablockerare.
- Nifedipine Pharmamatch retard används för behandling av högt blodtryck (hypertoni).

2. INNAN DU TAR NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Använd inte Nifedipine Pharmamatch retard

- om du är allergisk (överkänslig) mot nifedipin eller något av övriga innehållsämnen i Nifedipine Pharmamatch retard.
- om du är gravid.
- om du har haft en kollaps som var orsakad av ett hjärtproblem (kardiogen chock)
- om du har en förträngning av stora kroppspulsåderna, aorta (aortastenosis).
- om du lider av instabil angina pectoris.
- om du haft en hjärtattack för mindre än en månad sedan.
- om du använder läkemedlet rifampicin (ett läkemedel som används vid vissa infektionssjukdomar).

Var särskilt försiktig med Nifedipine Pharmamatch retard

- om du lider av nedsatt blodflöde till fingrar och/eller tår som orsakats av förträngning av kärlen (ischemi). Nifedipin kan förvärra det minskade blodflödet.
- om du upplever svår bröstsmärta, eller om bröstsmärtan förvärras. I sådana fall bör du sluta ta Nifedipine Pharmamatch retard och kontakta din läkare.

- om hjärtats pumpförmåga är otillräcklig (hjärtsvikt). Nifedipin kan förvärra en redan befintlig hjärtsvikt.
- om du lider av diarré. Tiden som nifedipin är verksam kan förkortas.
- om du har en svår förträngning i mag-tarmsystemet. Förstoppning (tilltäppning) kan förekomma. Nifedipine Pharmamatch retard tabletter får ej skrivas ut till dessa patienter.
- om du har en stomi. Om så är fallet får du inte använda detta läkemedel.
- vid *in vitro* fertilisering (IVF). Nifedipin kan minska chansen för befruktning.
- om du har lågt blodtryck (hypotoni). Nifedipin kan ytterligare sänka blodtrycket.
- om du har diabetes. Diabetespatienter som använder Nifedipine Pharmamatch retard kan behöva anpassa sin kontroll.
- om du använder andra läkemedel för högt blodtryck, eftersom dessa läkemedel kan förhöja Nifedipine Pharmamatch retards effekt på blodtrycket.
- om ditt blodtryck fortsätter att öka trots behandling (malign hypertoni).

Du bör inte använda Nifedipine Pharmamatch retard för att behandla en anginaattack när den inträffar, men istället för att minska förekomsten av angina som du upplever över en längre tid.

Du bör inte använda Nifedipine Pharmamatch retard för sekundär prevention av en hjärtattack.

Dosering vid försämrad leverfunktion

Om din leverfunktion är lägre än normalt kan din läkare föreskriva en lägre dos.

Dosering vid försämrad njurfunktion

Patienter med njurinsufficiens ska inte behöva anpassa dosen.

Patienter som får njurdialys och har mycket högt blodtryck och liten blodvolym kan uppleva ett plötsligt fall i blodtrycket om de tar Nifedipine Pharmamatch retard. Om du får njurdialys, konsultera din läkare innan du tar denna medicinen.

Användning hos barn

Nifedipin rekommenderas ej till barn

Användning av andra läkemedel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit andra läkemedel, i synnerhet rifampicin, även receptfria sådana.

Intag av Nifedipine Pharmamatch retard med mat och dryck

Den blodtryckssänkande effekten av nifedipin kan höjas om man tar läkemedlet med grapefruktjuice. Det rekommenderas att inte dricka grapefruktjuice när man behandlas med Nifedipine Pharmamatch retard.

Det rekommenderas att ta Nifedipine Pharmamatch tabletterna på morgonen med ett glas vatten (inte grapefruktjuice).

Graviditet och amning

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Graviditet

Nifedipins säkerhet under graviditet har inte fastställts. Nifedipin är kontraindicerad under graviditet och rekommenderas ej för kvinnor som har för avsikt att bli gravida inom den närmsta framtiden.

Amning

En liten del nifedipin följer med bröstmjölken. Det är ej känt om detta leder till effekter hos spädbarnet. Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas att sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Nifedipin kan orsaka yrsel, huvudvärk, trötthet och illamående, speciellt i början av behandlingen, efter en ändring av medicineringen eller när det tas med alkohol. Därför kan förmågan att köra bil eller använda maskiner försämrast.

Viktig information om något(ra) innehållsämne(n) i Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard innehåller laktos. Om din läkare har sagt att du är intolerant mot vissa typer av socker, kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

3. HUR DU TAR NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosering

Ta alltid Nifedipine Pharmamatch retard enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den vanligaste initialdosen är en 30mg tablett dagligen. Om nödvändigt kan din läkare höja dosen till 90 mg dagligen.

Så här tar du tabletten

Du ska inte tugga eller bryta tabletterna. Det rekommenderas att ta tabletterna på morgonen med ett glas vatten (inte grapefruktjuice).

Behandlingens tidsperiod

Din läkare bestämmer hur lång tid behandlingen ska pågå. Sluta inte med behandlingen i förtid utan att ha rådfrågat din läkare.

Om du har tagit för stor mängd av Nifedipine Pharmamatch retard

Om du har tagit för stor mängd av Nifedipine Pharmamatch retard, kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal. Eliminering av produkten och återställande av stabila kardiovaskulära förhållanden kan vara nödvändigt.

Om du tar för mycket nifedipin kan lågt blodtryck (hypotoni) inträffa, som kan kännas igen av symtom som yrsel, illamående, kräkningar, slöhet, förvirring, apati, rodnad, syrebrist (hypoxi), huvudvärk eller röda prickar i ansiktet. Så småningom kan medvetenlöshet inträffa. Ökad eller minskad hjärtfrekvens är också symtom på en överdos.

Om en överdos inträffar rekommenderas att patienten läggs ned med benen i upphöjt läge t.ex. genom att använda kuddar.

Om du har glömt att ta Nifedipine Pharmamatch retard

Om du glömt att ta Nifedipine Pharmamatch retard, så gör det så snart som möjligt. Men, om det nästan är tid att ta nästa dos (d.v.s. du hoppade över en dag), hoppa över den missade dosen och fortsätt ta medicinen enligt det normala doseringsschemat. Om du är osäker, kontakta alltid läkare eller apotekspersonal.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Nifedipine Pharmamatch retard

Om du plötsligt slutar ta detta läkemedel kan symtomen du hade innan du började ta läkemedlet komma tillbaka. Om du är osäker, kontakta alltid läkare eller apotekspersonal.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. EVENTUELLA BIVERKNINGAR

Liksom alla läkemedel kan X orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar kan inträffa:

Mycket vanliga (fler än 1 av 10 patienter):

- huvudvärk
- rodnad
- svullnad, framför allt vristerna och benen
- svindel
- yrsel
- känsla av tryck i huvudet.

Vanliga (fler än 1 av 100, men färre än 1 av 10 patienter):

- angina (vid plötsligt upphörande av nifedipin)
- oregelbunden hjärtrytm (palpitationer)
- hjärtsvikt
- trötthet
- förstoppning
- yrsel
- illamående
- ökad förekomst av eller förvärrad angina
- ökad syrebrist i hjärtat, inklusive en hjärtattack
- lågt blodtryck (hypotoni)
- plötsligt lågt blodtryck som inträffar när man ställer sig upp (ortostatisk hypotoni).

Mindre vanliga (fler än 1 av 1.000, men färre än 1 av 100 patienter):

- störningar i hjärtrytmen
- ökad känslighet, framför allt i armar och ben
- ögonreaktioner som smärta i ögonen, tillfälliga synstörningar
- ryckande fingrar
- feber under de första dagarna efter behandlingens start
- övergående ökning av leverenzymmer
- esofagal reflux
- läkemedelsinducerad leverinfektion
- ökat blodtryck i portavenen hos patienter med alkoholinducerad cirrhos
- nedbrytning av livmoderns slemhinnor (atrofiskt endometrium)
- nedsatt blodflöde till fingrar och tår hos patienter med Raynauds syndrom

Sällsynta (fler än 1 av 10.000, men färre än 1 av 1.000 patienter):

- hudutslag
- muskelkramper
- inflammation i tandköttet
- en klump av främmande material i magen (besoar)
- en ringa utveckling av bröstvävnad hos äldre män (gynekomasti)

Mycket sällsynta (färre än 1 av 10.000 patienter):

- sängvätning
- depression
- blåsor på huden när den utsätts för solljus (fototoxicitet)
- plötslig försämring av njurfunktionen hos patienter med kroniska njurproblem
- svullnad runt ögonen (periorbitalt ödem)
- ljud i öronen (tinnitus).
- fukt i lungorna (pulmonärt ödem)
- svimning (synkope)
- hjärtblock
- flagnig eller fjällning av hud (exfoliativ dermatit)
- svåra blåsor på hud och/eller slemhinnor på läpparna, ögonen, munnen, näsgångarna eller könsorganen (tecken på Steven-Johnsons syndrom)
- hudutslag (erytema multiforme, pemfigus, fixt läkemedelsutslag, urtikari)

- minskad produktion av röda blodkroppar (aplastisk anemi)
- ökning av kaliumnivåer i blodet (vid användning tillsammans med ett annat läkemedel kallat propranolol)
-

Om några biverkningar blir värre eller om du märker några biverkningar som inte nämns i denna information, kontakta läkare eller apotekspersonal.

5. HUR NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD SKA FÖRVARAS

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte Nifedipine Pharmamatch retard efter utgångsdatum som anges på förpackningen efter "Utgångsdatum". De två första siffrorna anger månaden, de två sista anger året. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara Nifedipine Pharmamatch retard tabletter i originalförpackningen.

Medicinen ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man gör med mediciner som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. ÖVRIGA UPPLYSNINGAR

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nifedipin. Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, depottabletter innehåller 60 mg nifedipin per tablett.
- Övriga innehållsämnen är: karbomer, kolloidal silikondioxid (E551), hypromellos (E464), laktos monohydrat, magnesiumstearat (E572), metakrylsyra copolymer, makrogol, povidon (E1201), röd järnoxid (E172), talk (E533b) och titandioxid (E171).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Nifedipine Pharmamatch retard är depottabletter. Det är runda, bikonvexa tabletter med en ljusröd färg.

Nifedipine Pharmamach retard tabletter finns i kalenderförpackning med 28 tabletter (2 blisterremsor med 14 tabletter vardera).

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare:

Pharmamatch B.V.
Postbus 82
3930 EB Woudenberg
Nederländerna

Denna bipacksedel godkändes senast den {MM/ÅÅÅÅ}