

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Adalat Oros 30 mg forðatöflur

### 2. INNIHALDSLÝSING

Hver forðatafla inniheldur nífedipín 30 mg (í forðamassa (matrix), sem inniheldur 33 mg).

#### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 30 mg forðatafla inniheldur 23,9 mg natríumklóríð, sem jafngildir 9,4 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Forðatafla.

Forðatöflur 30 mg: Hringlaga, kúptar, bleikar, með gati eftir leysigeisla á annarri hlið, merktar Adalat 30 á hinni hliðinni.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Langvarandi stöðug hjartaöng.

Háþrýstingur.

Raynauds heilkenni.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

##### Lyfjagjöf

Til inntöku.

##### Skammtar

##### *Fullorðnir:*

30-120 mg á dag. Skammtar eru einstaklingsbundnir.

Virka efnið í Adalat Oros er í skel sem ekki leysist upp en losar lyfið smátt og smátt svo það geti frásogast. Þegar því er lokið skilst tóm töfluskelin út úr líkamanum og getur því sést í hægðum.

Töflurnar skal taka í heilu lagi ásamt vökva, óháð máltíð. Hvorki má brjóta töflurnar né mylja. Forðast skal neyslu greipaldinsafa samtímis inntöku taflnanna (sjá kafla 4.5).

##### *Börn:*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun nífedipíns hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar um notkun nífedipíns við háþrýstingi er lýst í kafla 5.1.

##### *Aldraðir:*

Byggt á upplýsingum um lyfjahvörf er ekki nauðsynlegt að aðlaga skammtastærð Adalat Oros hjá sjúklingum eldri en 65 ára.

*Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi:*

Fylgjast þarf náið með sjúklingum með vægt, miðlungi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi og nauðsynlegt getur verið að minnka skammta. Lyfjahvörf nífedipíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

*Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi.*

Byggt á upplýsingum um lyfjahvörf er engin þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

### **4.3 Frábendingar**

Ekki má taka Adalat Oros ef eftirfarandi er til staðar:

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna (sjá kafla 4.4 og 6.1).
- Lágur slagæðablóðþrýstingur.
- Við lost.
- Óstöðug hjartaöng
- Bráð kransæðastífla (síðustu 4 vikurnar).
- Nífedipín má ekki nota samtímis rifampisíni þar sem óvíst er hvort styrkur nífedipíns í plasma sé nægjanlegur til að verkun náist, vegna ensím virkingar (sjá kafla 4.5).
- Ef til staðar er Kocks blaðra (ásgarnarraufun eftir endaparms- og ristilnám)

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

Gæta þarf varúðar við skömmtun lyfsins hjá sjúklingum með

- mjög lágan blóðþrýsting (slagbilsþrýstingur minni en 90 mmHg)
- staðfesta hjartabilun
- alvarleg ósæðarþrengsli.

Eins og á við um önnur lyf úr óuppleysanlegum efnum skal gæta varúðar hjá sjúklingum með alvarleg þrengsli í meltingarvegi, þar sem teppandi einkenni geta komið fram. Í einstaka tilvikum hafa komið fram teppandi einkenni án sögu um meltingaróþægindi.

Í einstaka tilvikum getur myndast hnykill úr hári og trefjum (bezoar), sem hugsanlega þarf að fjarlægja með skurðaðgerð.

Í tengslum við röntgenrannsóknir með baríum sem skuggaefni getur nífedipín ranglega gefið jákvæða svörun (t.d. fyrirferð sem túlkuð er sem sepi).

Fylgjast þarf náið með blóðþrýstingi, einnig þegar nífedipín er gefið með magnesíum sulfati í bláæð, vegna hættunnar á verulegu blóðþrýstingsfalli sem skaðað gæti móður og barn.

Fylgjast skal náið með sjúklingum með vægt, miðlungi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi og nauðsynlegt getur verið að minnka skammta. Lyfjahvörf nífedipíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2). Nota á því nífedipín með varúð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Ekki skal nota nífedipín á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar kalli á nífedipín meðferð.

Eingöngu skal nota nífedipín hjá þeim konum sem eru með alvarlegan háþrýsting sem ekki er hægt að meðhöndla með hefðbundinni meðferð (sjá kafla 4.6).

Ekki er mælt með notkun nífedipíns meðan á brjóstagjöf stendur þar sem greint hefur verið frá seytingu þess í móðurmjólk og áhrifin af frásogi þess litla magns af nífedipíni eru óþekkt (sjá kafla 4.6).

Nífedipín umbrotnar fyrir tilstilli cytókróm P450 3A4 kerfisins. Lyf sem vitað er að hamla eða virkja þetta ensímkerfi geta því breytt fyrstu umferð um lifur eða úthreinsun nífedipíns (sjá kafla 4.5).

Lyf sem hamla virkjun cytókróm P450 3A4 og geta því aukið styrk nífedipíns í plasma eru t.d.:

- sýklalyf í flokki makrólíða (t.d. eryþrómycín)
- HIV-próteasahemlar (t.d. rítónavír)
- sveppalyf í flokki azóla (t.d. ketókónazól)
- þunglyndislyfin nefazódon og flúoxetín
- kínúprístín/dalfóprístín
- valpróícsýra
- címetidín

Við samtímis gjöf framangreindra lyfja skal fylgjast vel með blóðþrýstingi og ef þurfa þykir skal fluga að minnka nífedipín skammta:

Lyfið inniheldur 9,4 mg af natríum. Aukning á dagskammti í 120 mg af nífedipíni þýðir inntöku allt að 37,6 mg af natríum. Þetta jafngildir 1,88% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Varðandi notkun fyrir sérstaka sjúklingahópa, sjá kafla 4.2.

#### 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

##### **Lyf sem hafa áhrif á nífedipín:**

Nífedipín umbrotar fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4 kerfisins bæði í slímhimnu þarma og lifrinni. Lyf sem vitað er að hamla eða örva þetta ensímkerfi geta því breytt fyrstu umferð um lifur (gefin til inntöku) eða úthreinsun nífedipíns (sjá kafla 4.4).

Þegar nífedipín er gefið samhliða eftirtöldum lyfjum skal taka tillit til umfangs milliverkana og hve lengi þær vara:

##### *Rífampisín*

Rífampisín er öflugur cýtókróm P450 3A4 örvi. Við samtímis gjöf rífampisíns minnkar aðgengi nífedipíns verulega og þar með verkun þess. Því má ekki nota nífedipín samhliða rífampisíni (sjá kafla 4.3).

Við samtímis gjöf eftirtaldrá vægra til í meðallagi öflugra cýtókróm P450 3A4 hemla skal fylgjast vel með blóðþrýstingi og hugsanlega þarf að minnka nífedipín skammta (sjá kafla 4.2):

- sýklalyf í flokki makrólíða (t.d. eryþrómycín)
- HIV próteasahemlar (t.d. rítónavír)
- sveppalyf í flokki azóla (t.d. ketókónazól)
- þunglyndislyfin nefazódon og flúoxetín
- kínúprístín/dalfóprístín
- valpróícsýra
- címetidín

##### *Sýklalyf í flokki makrólíða (t.d. eryþrómycín)*

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á milliverkunum nífedipíns og sýklalyfja í flokki makrólíða. Þekkt er að sýklalyf í flokki makrólíða hamla cýtókróm P450 3A4 miðluðum umbrotum annarra lyfja. Því er ekki hægt að útiloka hækkun á plasmáþéttni nífedipíns þegar lyfin eru gefin samtímis (sjá kafla 4.4). Þótt azíþrómycín sé skylt sýklalyfjum í flokki makrólíða að byggingu hamlar það ekki CYP3A4.

##### *HIV próteasahemlar (t.d. rítónavír)*

Klínísk rannsókn á hugsanlegum milliverkunum nífedipíns og ákveðinna HIV próteasa hemla hefur ekki verið gerð. Þekkt er að lyf í þessum flokki hamla cýtókróm P450 3A4 kerfið. Að auki hefur verið sýnt fram á að lyf í þessum flokki hamla cýtókróm P450 3A4 miðluðu umbroti nífedipíns *in vitro*. Því er ekki hægt að útiloka töluverða hækkun á plasmáþéttni nífedipíns þegar þessi lyf eru gefin samtímis nífedipíni vegna minnkaðra umbrota í fyrstu umferð um lifur og minnkaðs brotthvarfs (sjá kafla 4.4).

### *Sveppalyf í flokki azóla (ketókónazól)*

Klínísk rannsókn á hugsanlegum milliverkunum nífedipíns og ákveðinna sveppalyfja í flokki azóla hefur ekki verið gerð. Þekkt er að lyf í þessum flokki hamla cytókróm P450 3A4. Þegar þau eru tekin inn með nífedipíni verður talsverð aukning á aðgengi nífedipíns vegna minnkunar á umbrotum lyfsins í fyrstu umferð um lifur (sjá kafla 4.4).

### *Flúoxetín*

Klínísk rannsókn á hugsanlegum milliverkunum milli nífedipíns og flúoxetíns hefur ekki verið gerð. Komið hefur fram að flúoxetín hamlar cytókróm P450 3A4 miðluðum umbrotum nífedipíns *in vitro*. Því er ekki hægt að útiloka aukna plasmabéttni nífedipíns þegar lyfin eru gefin saman (sjá kafla 4.4).

### *Nefazódon*

Klínísk rannsókn á hugsanlegum milliverkunum nífedipíns og nefazódons hefur ekki verið gerð. Þekkt er að nefazódon hamlar cytókróm P450 3A4 miðluðum umbrotum annarra lyfja. Því er ekki hægt að útiloka aukna plasmabéttni nífedipíns þegar þessi lyf eru gefin saman (sjá kafla 4.4).

### *Kínúpristín/Dalfópristín*

Samtímis notkun kínúpristíns/dalópristín og nífedipíns getur aukið plasmabéttni nífedipíns (sjá kafla 4.4).

### *Valpróicsýra*

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka hugsanleg áhrif milliverkana milli nífedipíns og valpróicsýru. Þar sem komið hefur í ljós að valpróicsýra, vegna ensímhömlunar, eykur plasmabéttni kalsíumgangaloka sem eru líkir að byggingu og nífedipín, er ekki hægt að útiloka aukna plasmabéttni nífedipíns og þar af leiðandi aukna verkun (sjá kafla 4.4).

### *Címetidín*

Vegna hömlunar á cytókróm P450 3A4 eykur címetidín plasmabéttni nífedipíns og getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif þess (sjá kafla 4.4).

## **Frekari rannsóknir**

### *Císapríð*

Samtímis gjöf císapríðs og nífedipíns getur aukið plasmabéttni nífedipíns.

### *Flogaveikilyf sem örva cytókróm P450 3A4 eins og fenýtóín, karbamazepín og fenóbarbítal*

Fenýtóín örvar cytókróm P450 3A4 kerfið. Við samtímis notkun fenýtóíns og nífedipíns minnkar aðgengi nífedipíns og þar af leiðandi dregur úr verkun þess. Þegar bæði lyfin eru notuð saman, þarf að fylgjast með verkun nífedipíns og ef nauðsyn krefur ætti að íhuga að auka skammta nífedipíns. Ef skammtar nífedipíns eru auknir, þarf hugsanlega að minnka skammta nífedipíns þegar fenýtóínmeðferð er hætt.

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka hugsanlegar milliverkanir nífedipíns og karbamazepíns eða fenóbarbítals. Þar sem komið hefur í ljós að bæði lyfin, vegna ensím örvar, minnka plasmabétti kalsíumgangaloka sem eru byggingalega líkir nífedipíni, er ekki hægt að útiloka minnkaða plasmabéttni nífedipíns og þar af leiðandi minni verkun.

## **Áhrif nífedipíns á önnur lyf:**

### *Blóðþrýstingslækkandi lyf*

Nífedipín getur aukið blóðþrýstingslækkandi áhrif annarra blóðþrýstingslækkandi lyfja, svo sem:

- þvagræsilyfja
- betablokkara
- ACE-hemla
- angiotensín II (ATII) blokka
- annarra kalsíumblokkara
- alfa-adrenvirkra blokka
- PDE5 hemla

- alfa-metýldópa

Þegar nífedipín er notað samhliða betablokkum skal fylgjast náið með sjúklingnum þar sem í einstaka tilvikum er þekkt að hjartabilun getur versnað.

#### *Digoxín*

Samtímis notkun digoxíns og nífedipíns getur minnkað úthreinsun digoxíns og þar með aukið plasmabéttni digoxíns. Því skal til öryggis fylgjast með hvort sjúklingurinn fái einkenni ofskömmunar digoxíns og ef nauðsyn krefur, minnka skammta digoxíns með tilliti til plasmabéttni.

#### *Kínidín*

Í einstaka tilvikum hefur plasmabéttni kínidíns minnkað við samtímis gjöf nífedipíns og í einstaka tilvikum hefur greinileg hækkun á plasmabéttni kínidíns sést þegar nífedipíngjöf er hætt. Því er ráðlagt að mæla þéttni kínidíns í plasma ef nífedipíni er bætt við lyfjagjöf eða notkun þess er hætt og breyta skömmtum kínidíns ef þurfa þykir. Nokkrir höfundar hafa greint frá auknum styrk nífedipíns í plasma við samtímis gjöf beggja lyfja, á meðan aðrir urðu ekki varir við breytingu á lyfjahvörfum nífedipíns. Fylgjast þarf náið með blóðþrýstingi ef kínidíni er bætt við yfirstandandi meðferð með nífedipíni. Ef nauðsyn krefur skal minnka skammta nífedipíns.

#### *Takrólímus*

Takrólímus umbrotnar fyrir tilstilli cýtókróm P450 3A4 kerfisins. Nýlegar niðurstöður sýna að í einstaka tilvikum má minnka takrólímus skammt sem gefinn er samhliða nífedipíni. Þegar lyfin eru gefin samtímis skal fylgjast með plasmabéttni takrólímus og hugsanlega minnka skammta takrólímus.

#### **Milliverkanir við fæðu:**

##### *Greipaldinsafi*

Greipaldinsafi hamlar cýtókróm P450 3A4 kerfið. Ef greipaldinsafi er drukkinn meðan á meðferð með nífedipíni stendur getur plasmabéttni nífedipíns hækkað og verkun þess lengst vegna minnkaðs umbrots í fyrstu umferð um lifur eða minnkaðrar úthreinsunar. Þetta getur leitt til aukinna blóðþrýstingslækkandi áhrifa. Eftir reglubundna neyslu greipaldinssafa geta þessi áhrif varað í minnst 3 daga eftir að safans var síðast neytt.

Því skal forðast neyslu greipaldins/greipaldinssafa meðan á töku nífedipíns stendur (sjá kafla 4.2).

##### ***Milliverkanir við eftirtalin lyf hafa ekki sést:***

Engar klínískt marktækar milliverkanir hafa sést í fjölda milliverkanarannsóknna við eftirfarandi lyf, sem eru oft notuð hjá sjúklingum með sömu ábendingu: aspirín, benazepríl, candesartan cilexetil, doxazósín, omeprazol, pantoprazól, ranitidín, cerivastatín.

##### ***Önnur form milliverkana:***

Nífedipín getur valdið falskri aukningu á vanillumöndlusýru í þvagi með litrófsgreiningu en ekki með HPLC greiningu.

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

##### Meðganga:

Ekki skal nota nífedipín á meðgöngu nema klínískt ástand konunnar kalli á nífedipín meðferð.

Eingöngu skal nota nífedipín hjá þeim konum sem eru með alvarlegan háþrýsting sem ekki er hægt að meðhöndla með hefðbundinni meðferð (sjá kafla 4.4).

Ekki liggja fyrir fullnægjandi samanburðarrannsóknir hjá þunguðum konum.

Dýrarannsóknir hafa sýnt fram á eituráhrif á fósturvísi og fóstur og vansköpun af völdum nífedipíns (sjá kafla 5.3). Samkvæmt þeim upplýsingum sem fyrir hendi eru, er ekki hægt að útiloka aukaverkanir á ófædd börn og nýbura.

Samkvæmt þeim gögnum sem fyrir hendi eru úr klínískum rannsóknum hefur ekki komið fram nein sérstök áhætta fyrir fósturið. Þó svo að greint hafi verið frá aukningu í köfnun nýbura, keisaraskurði,

fyrirburafæðingum og skertum vexti í móðurkviði er óljóst hvort þessar tilkynningar eru vegna undirliggjandi háþrýstings, meðferðarinnar eða sérstakra lyfjaáhrifa.

Vart hefur orðið við bráðan lungnabjúg þegar kalsíumgangalokar, þ.á.m. nífedipín, hafa verið notaðir í legslakandi (tocolytic) tilgangi á meðgöngu (sjá kafla 4.8), einkum á fjölburameðgöngu (tvíburar eða fleiri), með gjöf í æð og/eða samtímis notkun beta-2 örva.

#### Brjóstgjöf:

Nífedipín skilst út í brjóstamjólki. Styrkur nífedipíns í mjólkinni er nánast sá sami og í sermi móðurinnar. Fyrir lyf sem ekki eru forðalyf, er mælt með að fresta brjóstgjöf eða mjólkun í 3 til 4 klukkustundir eftir lyfjagjöf til að minnka það magn af nífedipíni sem ungbarnið fær (sjá kafla 4.4).

#### Frjósemi

Í einstaka tilvikum glasafrjógvunar hafa kalsíumgangalokar eins og nífedipín, verið tengdir afturkræfum lífefnafræðilegum breytingum á sæðisfrumuhöfði, sem geta leitt til skertrar virkni sæðis. Finnist ekki hjá karlmönnum nein önnur skýring á því að glasafrjógvun hafi mistekist ítrekað, á að huga að því hvort kalsíumgangaloki, til dæmis nífedipín, sé orsök.

### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Aukaverkanir af lyfinu geta verið einstaklingsbundnar og geta dregið úr hæfni til aksturs eða notkunar véla (sjá kafla 4.8). Þetta á sérstaklega við í upphafi meðferðar, við breytingu á lyfjameðferð og við samhliða neyslu áfengis.

### 4.8 Aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu má sjá yfirlit yfir aukaverkanir sem byggjast á samanburðarrannsóknum með lyfleysu. Þær eru flokkaðar samkvæmt CIOMS III tíðniflokkun (gagnagrunnur úr klínískum niðurstöðum: nífedipín n=2.661; lyfleysa n=1.486, 22. febrúar 2006 og ACTION rannsóknin; nífedipín n=3.825; lyfleysa n=3.840:

Tíðni aukaverkana sem flokkaðar eru sem algengar var undir 3%, fyrir utan bjúg (9,9%) og höfuðverk (3,9%).

Tíðni aukaverkana sem greint hefur verið frá vegna lyfja sem innihalda nífedipín eru tekin saman í töflunni hér að neðan. Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst. Tíðnin er skilgreind sem algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ) og mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ). Aukaverkanir sem fram komu einungis við athuganir eftir markaðssetningu og þar sem ekki var hægt að áætla tíðni eru skráðar undir “tíðni ekki þekkt”.

Flokkun eftir líffærum (MedDRA)	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Blóð og eitlar</b>				Kyrningahrap Hvítfrumnafæð
<b>Ónæmiskerfi</b>		Ofnæmi, Ofnæmisbjúgur / ofsabjúgur (m.a. í barkakýli sem getur verið lífshættulegt)	Kláði Ofsakláði Útbrot	Bráðaofnæmi/ Bráðaofnæmislík viðbrögð
<b>Efnaskipti og næring</b>				Blóðsykurhækkun
<b>Geðræn vandamál</b>		Kvíði Svefntruflanir		
<b>Taugakerfi</b>	Höfuðverkur	Svimi Sundl Mígreni Skjálfti	Náladofi/breytt húðskyn	Minnkað snertiskyn Syfja
<b>Augu</b>		Sjóntruflanir		Verkir í auga
<b>Hjarta</b>		Hraðtaktur		Brjóstverkur

Flokkun eftir líffærum (MedDRA)	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
		Hjartsláttarónot		(hjartaöng)
<b>Æðar</b>	Bjúgur (þ.m.t. bjúgur í útlimum) Æðavíkkun	Lágþrýstingur Yfirlið		
<b>Öndurnarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		Blóðnasir Nefstífla		Andþyngsli (mæði) Lungnabjúgur*
<b>Meltingarfæri</b>		Verkir í meltingarfærum/kvið Ógleði Meltingartruflanir Uppþemba Munnþurrkur	Ofvöxtur slímhúðar í munn	Óleysanlegir kekkir í maga (bezoar) Kyngingar-erfiðleikar Garnastífla Garnasár Uppköst Slakur vélindaloki
<b>Lifur og gall</b>		Tímabundin hækkun lifrarendísma		Gula
<b>Húð og undirhúð</b>		Hörundsroði		Drep í húðþekju Ljósæmis-/ofnæmisviðbrögð Roðnun húðar (palpable purpura)
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>		Vöðvakrampar Bólga í liðum		Liðverkir Vöðvaverkir
<b>Nýru og þvægfæri</b>		Ofsamiga Þvæglátstregða		
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>		Stinningarvandamál		
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	Vanlíðan	Ótilgreindir verkir Hrollur		

\*tilkynnt hefur verið um tilvik þegar lyfið hefur verið notað í legslakandi (tocolytic) tilgangi á meðgöngu (sjá kafla 4.6)

Hjá sjúklingum í blóðskilun með alvarlegan háþrýsting og lítið blóðmagn getur orðið greinilegt blóðþrýstingsfall vegna æðavíkkunar.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, [www.lyfjastofnun.is](http://www.lyfjastofnun.is).

## 4.9 Ofskömmun

### Einkenni

Greint hefur verið frá eftirfarandi einkennum við alvarlega eitrun vegna ofskömmunar nífedipíns: Skert meðvitund eða dá, blóðþrýstingsfall, hjartsláttartruflanir með hröðum/hægum hjartslætti, blóðsykurhækkun, efnaskiptablóðsýring, súrefnisskortur í blóði, hjartalost með lungnabjúg.

### Meðferð við ofskömmun hjá mönnum

Við ofskömmun á fyrst og fremst að hreinsa út virka efnið og koma aftur á jafnvægi á hjarta- og æðakerfi.

Eftir inntöku er nauðsynlegt að magaskola sjúkling vel og hugsanlega einnig skola smágirni.

Sérstaklega þegar um er að ræða lyf sem losa nífedipín hægt út eins og Adalat Oros verður úthreinsun að vera eins mikil og mögulegt er, einnig úr smágirni, til að fyrirbyggja frekara frásog virka efnisins.

Þar sem ekki er hægt að fjarlægja nífedipín með blóðskilun er hún tilgangslaus, hins vegar eru plasmaskipti ráðlögð (mikil binding við plasmaprótein, hlutfallslega lítil rúmmálsdreifing).

Hjartsláttartruflanir með hægum hjartslætti má meðhöndla með beta-adrenvirkum lyfjum og þegar um lífshættulegar hjartsláttartruflanir með hægum hjartslætti er að ræða getur verið ráðlegt að setja inn gangráð tímabundið.

Blóðþrýstingsfall vegna hjartalosts og slagæðaútvíkkunar má meðhöndla með kalsíum (10-20 ml af 10% kalsíum glúkónat lausn gefin hægt í bláæð og endurtekið ef nauðsyn krefur). Vegna þessa getur kalsíum í sermi hækkað að efri eðlilegum viðmiðunarmörkum eða farið örlítið yfir þau. Ef ásættanleg blóðþrýstingshækkun fæst ekki með kalsíum eru einnig gefin æðþrengjandi adrenvirk lyf eins og dópamín og noradrenalín. Skammar þessara lyfja eru eingöngu ákvarðaðir með hliðsjón af fenginni verkun.

Gæta skal varúðar við viðbótarvökvagjöf eða rúmmálsaukningu, vegna hættu á álagi á hjartað.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Sérhæfðir kalsíumgangalokar með aðalverkun á æðar, ATC-flokkur: C 08 C A 05.

Nífedipín er kalsíumgangaloki af 1,4-dihýdrópýridínflokk, sem dregur úr innflæði kalsíumjóna um hægvirkt kalsíumgöng inn í frumur. Nífedipín verkar aðallega á frumur í hjartavöðva, á slétta vöðva í kransæðum og minnkar viðnám í útlægum smáæðum.

Í hjarta víkkar nífedipín út kransæðar, sérstaklega stórar leiðsluæðar og jafnvel svæði sem að hluta til er þrengt.

Nífedipín minnkar einnig spennu í sléttum vöðvum í kransæðunum og kemur í veg fyrir æðakrampa. Þetta eykur gegnumflæði blóðs um þröngar æðar og súrefnisflutning. Auk þess minnkar nífedipín súrefnisþörf með því að minnka viðnám í útlægum æðum (afterload). Við langtímanotkun getur nífedipín komið í veg fyrir frekari æðakölkun í kransæðum.

Nífedipín minnkar spennu í sléttum vöðvum smæstu slagæða (arteriolum). Við það minnkar viðnám í útlægum æðum og blóðþrýstingur lækkar.

Í upphafi nífedipín meðferðar getur hjartsláttur aukist um tíma og því útfall hjarta. Þessi aukning er þó ekki nægjanleg til að vega upp á móti æðavíkkuninni.

Í skammtíma- og langtíma meðferð eykur nífedipín einnig útskilnað natríums og vatns.

Blóðþrýstingslækkandi áhrif eru sérstaklega greinileg hjá sjúklingum með of háan blóðþrýsting.

Í framvirkri, fjölþjóða rannsókn sem var tvíblind, slembivalsrannsókn var 6.321 sjúklingi með háþrýsting og a.m.k. einn áhættuþátt að auki fylgt eftir í 3 til 4,8 ár. Í ljós kom að nífedipín (nífedipín forðatöflur) dró úr hjartaáföllum og heilablóðföllum (cardiovascular and cerebrovascular events) í svipuðum mæli og stöðluð samsett þvagræsilyfjameðferð.

Í ACTION rannsókninni, sem er fjölsetra, slembivals-, tvíblind samanburðarrannsókn með 5 ára eftirfylgni, þar sem þátttakendur voru 7.665 sjúklingar með stöðuga (stable) hjartaöng sem voru á hefðbundinni meðferð, var árangur meðferðar með nífedipíni borinn saman við lyfleysu.

Samkvæmt niðurstöðum varðandi aðal endapunkta (heildartíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem var, brátt hjartadrep, hjartaöng sem svaraði ekki lyfjameðferð, greinileg ný hjartabilun, heilablóðfall sem orsakaði fötlun, aðgerðir til að endurheimta blóðflæði í úlægum slagæðum (peripheral revascularization)) var ekki munur á þeim hópnum sem fékk nífedipín með forðaverkun (n=3.825) og þeim sem hópi sem fékk lyfleysu (n=3.840) (p=0,54).

Í greiningu á fyrirfram skilgreindum undirhópi með 3.997 sjúklingum sem voru með háan blóðþrýsting og hjartaöng í upphafi rannsóknar, var marktæk 13% minni tíðni aðal endapunkta, sem voru mælikvarði verkunar, hjá þeim sem fengu nífedipín forðatöflur.

Sýnt hefur verið fram á öryggi nífedipíns með forðaverkun, þar sem tíðni aðal endapunkta varðandi öryggi (heildartíðni dauðsfalla af hvaða orsök sem var, brátt hjartadrep, og heilablóðfall sem orsakaði fötlun) var svipuð í báðum meðferðarhópnum (p=0,86).

Nífedipín með forðaverkun hafði jákvæð áhrif varðandi tvo af þremur fyrirfram skilgreindum öðrum endapunktum (secondary endpoints). Heildartíðni dauðsfalla, alvarlegra hjarta- og æðasjúkdóma (major cardiovascular events), hjáveituaðgerða (revascularization) og hjartaþræðinga, minnkaði um 11% (p=0,0012), aðallega vegna þess að minni þörf var á hjartaþræðingu. Í nífedipín hópnum voru 150 færri hjartaþræðingar, sem fyrsta tilfelli, í samanburði við lyfleysu hópinn. Æðasjúkdómumum af hvaða ástæðu sem er voru 9% færri (p=0,0027), aðalástæðan var minni þörf á kransæðavíkkunum og kransæðahjáveituaðgerðum. Í heildina voru 89 færri aðgerðir, sem fyrsta tilfelli, í nífedipín hópnum í samanburði við lyfleysu. Enginn munur var á hópnum með tilliti til alvarlegra hjarta- og æðasjúkdóma (P=0,26).

### Börn

Takmarkaðar upplýsingar um samanburð nífedipíns við önnur blóðþrýstingslækkandi lyf eru fyrir hendi, bæði við bráðum háþrýstingi og langvarandi háþrýstingi með mismunandi lyfjaformum og skömmtum. Sýnt hefur verið fram á blóðþrýstingslækkandi áhrif nífedipíns en ráðleggingar um skammta, langtíma öryggi og verkun á hjarta og æðakerfi er enn óstaðfest. Skortur er á lyfjaformum sem henta börnum.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Adalat Oros losa nífedipín með tiltölulega jöfnum hraða á 24 klst. Nífedipín losnar úr forðatöflunum með jöfnum hraða (0. stigs jafna) og stýrir himna losun efnisins með osmótísku þrýstingsferli. Losunarhraðinn er óháður sýrustigi og hreyfingum í meltingarvegi. Óvirki hluti forðatöflunnar fer óbreyttur í gegnum meltingarveginn og skilst út með hægðum sem úppleyst skel.

### Frásög

Eftir inntöku frásogast nífedipín nær algerlega. Gjög lyfsins með máltíð hefur örlítill áhrif á frásogshraða í byrjun, en hefur engin áhrif á aðgengi lyfsins.

Eftir fyrsta skammt af Adalat Oros er plasmabéttni orðin stöðug eftir um 6-12 klst. Við endurtekna skammta í marga daga með 24 klst. skammtabili næst nokkuð jöfn plasmabéttni með litlum sveiflum (0,9-1,2).

Í eftirfarandi töflu eru gildi hámarksbéttni ( $C_{max}$ ) og tími þar til hámarksbéttni er náð ( $t_{max}$ ):

	$C_{max}$ (míkróg/l)	$t_{max}$ (klst.)
Adalat Oros 30 mg	20-21	12-15*

\* ekki mjög greinilegt, þar sem plasmabéttni er nokkuð jöfn.

### Dreifing

Um 95% nífedipíns er próteinbundið. Helmingunartíminn ( $t_{1/2}$ ) er um 5-6 mínútur eftir gjög í bláæð.

### Umbrot

Eftir inntöku umbrotnar nífedipín í þarmavegg og lifur, aðallega með oxun. Umbrotsefni eru óvirk.

Nifedipín skilst aðallega út um nýrun, sem umbrotsefni og um 5–15% með galli í hægðum. Í þvagi finnst aðeins mjög lítið magn (<0,1%) á óbreyttu formi.

### Brotthvarf

Helmingunartími er ekki mikilvæg mælistærð fyrir nifedipín forðatöflur þar sem við losun virka efnisins úr forðatöflunum og frásog næst stöðug plasmabéttni. Eftir inntöku síðasta skammts fæst lokahelmingunartími 1,7–3,4 klst.

Borið saman við heilbrigða einstaklinga verður ekki mikil breyting þegar nýrnastarfsemi er skert.

Rannsókn sem bar saman lyfjahvörf nifedipíns hjá sjúklingum með væga (Child Pugh A) eða miðlungi (Child Pugh B) skerta lifrarstarfsemi við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi, sýndi að úthreinsun nifedipíns, eftir inntöku lyfsins um munn, minnkaði að meðaltali um 48% hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A) og 72% hjá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B). Þar af leiðandi hækkaði AUC nifedipíns að meðaltali um 93% (Child Pugh A) og 253% (Child Pugh B) og  $C_{max}$  hækkaði að meðaltali um 64% (Child Pugh A) og 171% (Child Pugh B) samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi. Lyfjahvörf nifedipíns hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Forklínískar niðurstöður benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn eftir staka skammta og endurtekna skammta, byggt á hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum, eiturverkunum á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Sýnt hefur verið fram á að nifedipín veldur vansköpun hjá rottum, músum og kaninum, þar á meðal vansköpun á kjúkum, vansköpun á útlimum, klofnum gómi, klofnu brjóstbeini og vansköpun á rifjum. Vanskapanir á kjúkum og vanskapanir á útlimum eru hugsanlega afleiðing minnkaðs blóðflæðis til legsins, en hafa líka sést hjá dýrum sem eingöngu hafa fengið nifedipín eftir að að líffæramyndunartímabili var lokið.

Nifedipínjöf hefur verið tengd fjölda eituráhrifa á fósturvísi, fylgju og fóstur m.a. vanþroska fósturum (rottur, mýs, kanínur), litlum fylgjum, vanþroskuðu æðabelgskögrum (villi chorii) (hjá öpum), dauða fósturvísis og fósturs (rottur, mýs, kanínur) og langri meðgöngu og færri lifandi fæddum afkvæmum (rottur, ekki rannsakað hjá öðrum tegundum).

Allir skammtar sem tengdust vanskapani, fósturvísisskaðandi og fósturskaðandi áhrifum í dýratilraunum höfðu eituráhrif á móðurina og voru margfalt hærri en ráðlagðir hámarksskammtar fyrir menn.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Magnesiumsterat  
Natríumklóríð  
Sellulósaasetat  
Hýpromellósa  
Rautt jánroxíð (E 172)  
Pólýetýlenoxíð  
Makrógól 3350  
Hýdroxýprópýlsellulósa  
Própýlenglýkól  
Opacode S-1-17823, svart blek  
Títantvíoxíð (E 171).

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

PP/álþynnupakkningar: 4 ár.

PVC/PVDC/álþynnupakkningar: 3 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

PP/álþynnupakkningar:

28, 98 forðatöflur

PVC/PVDC/álþynnupakkningar:

28, 98 forðatöflur

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Leiðbeiningar um notkun og meðhöndlun**

Á ekki við.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bayer AB

Box 606

SE-169 26 Solna

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

MTnr 920179 (IS).

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 31. maí 1994.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. mars 2012.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

1. júlí 2021.