

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nifedipin Alternova 30 mg depottabletit
Nifedipin Alternova 60 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi depottabletti sisältää 30 mg tai 60 mg nifedipiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti.
Vaaleanpunainen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti (molemmat vahvuudet).

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Krooninen stabiili angina pectoris
Vasospastinen angina pectoris
Hypertensio

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Angina pectoris ja hypertensio

Aikuiset: tavallinen aloitusannos on yksi 30 mg:n tabletti kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa, jos se on kliinisesti tarpeellista. Annosta voidaan suurentaa aina 120 mg/24 h enimmäisannokseen saakka.

Antotapa

Depottabletteja ei saa puolittaa, murskata tai pureskella.

Tabletit on otettava kokonaisina riittävän nestemäärän kanssa.

Nifedipin Alternovaa ei pidä ottaa greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5)

Tabletit voidaan ottaa ilman ateriaa tai aterian kanssa.

Pediatriset potilaat

Nifedipiinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaille lapsille ei ole osoitettu. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot nifedipiinin käytöstä verenpainetaudissa on kuvattu kohdassa 5.1.

Iäkkäille ja pienikokoisille potilaille suositellaan pienempiä annoksia. Aloitettaessa hoitoa iäkkäälle potilaalle tulee noudattaa erityistä varovaisuutta.

Maksan vajaatoiminta

Lievää, kohtalaista tai vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava huolella, ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Nifedipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Farmakokineettisten tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoimintoa (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypotensio
- Nifedipin Alternovaa ei saa käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa, koska entsyymi-induktion takia ei ehkä saavuteta riittävän tehokkaita nifedipiinipitoisuuksia plasmassa (ks. kohta 4.5)
- Nifedipin Alternovaa ei pidä käyttää akuutissa sydäninfarktissa (ensimmäisten 4 viikon aikana)
- Nifedipin Alternovaa ei pidä käyttää potilaille, joilla on sydänperäinen shokki
- Nifedipin Alternovaa ei pidä käyttää potilaille, joilla on epästabili angina pectoris
- Nifedipin Alternova -depottabletteja ei saa käyttää potilaille, joilla on Kockin pussi (ileostomian yhteydessä tehty ulostesäiliö).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Pienellä osalla potilaista on raportoitu iskeemistä kipua nopean verenpaineen laskun vuoksi nifedipiinihoitoa aloitettaessa.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on hyvin alhainen verenpaine (vaikea hypotensio, jossa systolinen verenpaine alle 90 mmHg, tapauksissa, joissa on oirehtiva sydämen vajaatoiminta tai vaikea aorttastenoosi.

Nifedipiiniä ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidin kliininen tila vaadi nifedipiinihoitoa. Nifedipiiniä tulee käyttää vain naisille, joilla on vaikea verenpainetauti, ja joilla ei saada vastetta tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.6).

Nifedipiiniä ei suositella käytettäväksi imetyksen aikana, koska nifedipiinin on raportoitu erittyvän rintamaitoon ja suun kautta otettujen pienten nifedipiinimäärien vaikutuksia lapselle ei tunneta (ks. kohta 4.6).

Verenpainetta tulee tarkkailla huolellisesti, myös silloin kun nifedipiiniä annetaan laskimoon annettavan magnesiumsulfaatin kanssa, koska verenpaine saattaa laskea huomattavasti, mikä voi vahingoittaa sekä äitiä että sikiötä.

Kuten muidenkin muotoutumattomien materiaalien kanssa varovaisuutta on noudatettava, kun annetaan Nifedipin Alternova -depottabletteja potilaille, joilla on ennestään ruoansulatuskanavan vaikea ahtauma, koska ahtaumaoireita voi esiintyä. Besoaareja voi ilmetä hyvin harvinaisissa tapauksissa ja nämä saattavat vaatia kirurgisia toimenpiteitä.

Yksittäistapauksissa ahtaumaoireita on kuvattu ilman tunnettuja ruoansulatuskanavan häiriöitä.

Käytettäessä bariumia varjoaineröntgen tutkimuksissa Nifedipin Alternova -depottabletit voivat aiheuttaa virheellisiä positiivisia tuloksia (esim. varjoaineen puutteellisesta tunkeutumisesta kuvattavaan kohteeseen voi aiheutua vääriä tulkintoja, esim. polyypit).

Maksan lievää, kohtalaista tai vaikeaa vajaatoimintaa sairastavilla potilailla huolellinen seuranta ja vaikeissa tapauksissa annoksen pienentäminen saattavat olla tarpeen. Nifedipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.2 ja 5.2). Siksi nifedipiiniä on käytettävä varoen vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

Nifedipiini metaboloituu sytokromi P450 3A4-järjestelmän kautta. Lääkkeet, joiden tiedetään joko inhiboivan tai indusoivan tätä entsyymijärjestelmää, voivat sen vuoksi muuttaa nifedipiinin ensikierron metaboliaa tai nifedipiinin puhdistumaa (ks. kohta 4.5).

Lääkkeet, jotka inhiboivat sytokromi P450 3A4-järjestelmää, voivat tämän vuoksi johtaa suurempiin nifedipiinin pitoisuuksiin plasmassa, esimerkiksi:

- makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)

- HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri)
- atsolijohdokset (esim. ketokonatsoli)
- depressiolääkkeet nefatsodoni ja fluoksetiini
- kinupristiini/dalfopristiini
- natriumvalproaatti
- simetidiini

Käytettäessä nifedipiiniä samanaikaisesti näiden lääkkeiden kanssa, verenpainetta tulee tarkkailla ja tarvittaessa harkita nifedipiinin annostuksen pienentämistä.

Jos potilas saa samanaikaista beetasalpaajahoitoa, potilasta tulee tarkkailla huolellisesti, sillä vaikeaa hypotensiota tai jopa sydämen vajaatoimintaa saattaa ilmetä.

Dialyysihoitoa saavilla potilailla, joilla on vaikea hypertensio ja hypovolemia, saattaa ilmetä verenpaineen voimakasta laskua.

Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinenlaktaasinpuutos tai glukoosigalaktoosin imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Veren hyytyminen saattaa hidastua joillakin potilailla, sillä nifedipiini vähentää verihutaleiden aggregaatiota.

Rebound-ilmion välttämiseksi annostusta tulee pienentää vähitellen angina pectoris -potilailla.

Käyttö erityisryhmille: ks. kohta 4.2.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat nifedipiiniin:

Samanaikainen laskimonsisäisen magnesiumsulfaatin käyttö on harvoissa tapauksissa johtanut hermolihaslaskaukseen.

Nifedipiini metaboloituu sytokromi P450 3A4 -entsyymillä sekä suoliston limakalvolla että maksassa. Lääkkeet, joiden tiedetään joko inhiboivan tai indusoivan tätä entsyymijärjestelmää, voivat sen vuoksi muuttaa nifedipiinin ensikierron metaboliaa (oraalisen annon jälkeen) tai nifedipiinin puhdistumaa (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutusten suuruus ja kesto tulee huomioida, kun nifedipiiniä annetaan yhdessä seuraavien lääkkeiden kanssa:

Rifampisiini

Rifampisiini indusoi voimakkaasti sytokromi P450 3A4-entsyymiä. Nifedipiinin biologinen hyötyosuus pienenee merkittävästi ja siten sen vaikutus heikkenee samanaikaisessa käytössä rifampisiinin kanssa. Nifedipiiniä ei pidä sen vuoksi käyttää yhdessä rifampisiinin kanssa (ks. kohta 4.3).

Kun nifedipiiniä käytetään yhdessä seuraavien heikkojen, kohtalaisten tai voimakkaiden sytokromi P450 3A4-järjestelmän inhibiittorien kanssa, verenpainetta tulee tarkkailla ja tarvittaessa harkita nifedipiinin annoksen pienentämistä (ks. kohta 4.2).

Makrolidiantibiootit (esim. erytromysiini)

Nifedipiinin ja makrolidiantibioottien välillä ei ole tehty interaktiotutkimuksia. Tiettyjen makrolidiantibioottien tiedetään estävän sytokromi P450 3A4:n välittämää metaboliaa muilla lääkeaineilla.

Sen vuoksi nifedipiinipitoisuuksien mahdollista nousua plasmassa molempien lääkeaineiden samanaikaisen käytön yhteydessä ei voida sulkea pois (ks. kohta 4.4).

Atsitromysiini ei inhiboi CYP3A4-järjestelmää, vaikka sen rakenne muistuttaa makrolidiantibiootteja.

HIV-proteaasin estäjät (esim. ritonaviiri)

Mahdollisia yhteisvaikutuksia nifedipiinin ja tiettyjen HIV-proteaasin estäjien välillä ei ole vielä tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Tähän ryhmään kuuluvien lääkeaineiden on osoitettu estävän sytokromi P450 3A4-entsyymiä. Lisäksi tämän ryhmän lääkkeiden on osoitettu estävän sytokromi P450 3A4:n välittämää nifedipiinin metaboliaa *in vitro*. Käytettäessä näitä lääkeaineita samanaikaisesti nifedipiinin kanssa, ei voida poissulkea mahdollisuutta nifedipiinin pitoisuuden huomattavasta noususta plasmassa pienentyneestä ensikierron metaboliasta ja alentuneesta eliminaatiosta johtuen (ks. kohta 4.4).

Atsolisieniläkkeet (esim. ketokonatsoli)

Varsinaista interaktiotutkimusta, jolla selvittäisiin mahdollista interaktiota nifedipiinin ja tiettyjen atsolisieniläkkeiden välillä, ei ole vielä tehty. Tämän ryhmän lääkeaineiden tiedetään estävän sytokromi P4503A4-entsyymiä. Kun niitä käytetään oraalisesti yhdessä nifedipiinin kanssa, nifedipiinin biologisen hyötyosuuden merkittävää kasvua pienentyneestä ensikierron metaboliasta johtuen ei voida poissulkea (ks. kohta 4.4).

Fluoksetiini

Mahdollisia yhteisvaikutuksia nifedipiinin ja fluoksetiinin välillä ei ole vielä tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Fluoksetiinin on osoitettu estävän CYP3A4:n välittämää nifedipiinin metaboliaa *in vitro*. Tästä johtuen ei voida poissulkea mahdollisuutta, että nifedipiinin pitoisuus plasmassa nousisi käytettäessä samanaikaisesti fluoksetiinia (ks. kohta 4.4).

Nefatsodoni

Mahdollista yhteisvaikutusta nifedipiinin ja nefatsodonin välillä ei ole vielä tutkittu kliinisissä tutkimuksissa. Nefatsodonin tiedetään estävän sytokromi P450 3A4:n välittämää metaboliaa muilla lääkeaineilla. Tämän vuoksi nifedipiinin pitoisuuden nousu plasmassa ei voida poissulkea, jos näitä lääkeaineita käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Kinupristiini/Dalfopristiini

Kinupristiinin/dalfopristiinin samanaikainen käyttö nifedipiinin kanssa voi johtaa nifedipiinipitoisuuksien nousuun plasmassa (ks. kohta 4.4).

Natriumvalproaatti

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia, joilla selvittäisiin mahdollista yhteisvaikutusta nifedipiinin ja natriumvalproaatin välillä, ei ole tehty. Koska natriumvalproaatin on todettu nostavan kemiallisesti lähisukuisen kalsiuminestäjän, nimodipiinin, pitoisuuksia plasmassa entsyymi-inhibition vuoksi, nifedipiinin pitoisuuksien nousua plasmassa ja sen seurauksena vaikutuksen voimistumista natriumvalproaatin samanaikaisen käytön yhteydessä ei voida poissulkea (ks. kohta 4.4).

Simetidiini

Simetidiini estää sytokromi P450 3A4-entsyymiä ja nostaa sen vuoksi nifedipiinin pitoisuuksia plasmassa, jolloin verenpainetta laskeva vaikutus saattaa voimistua (ks. kohta 4.4).

Lisätutkimukset

Sisapridi

Sisapridin ja nifedipiinin samanaikainen käyttö voi nostaa nifedipiinipitoisuuksia plasmassa. Käytettäessä samanaikaisesti verenpainetta tulee tarkkailla ja tarvittaessa nifedipiinin annosta tulee pienentää.

Sytokromi P450 3A4-järjestelmää indusoivat epilepsialäkkeet, kuten fenytoiini, karbamatsepiini ja fenobarbitaali

Fenytoiini indusoi sytokromi P450 3A4-entsyymiä. Nifedipiinin biologinen hyötyosuus pienenee ja siten sen vaikutus heikkenee samanaikaisessa käytössä fenytoiinin kanssa. Kun käytetään molempia lääkkeitä samanaikaisesti, nifedipiinin kliinistä vastetta tulee seurata ja tarvittaessa nifedipiiniannoksen nostamista tulee harkita. Jos nifedipiinin annosta nostetaan samanaikaisen käytön yhteydessä, vastaavasti tulee harkita nifedipiiniannoksen pienentämistä, kun fenytoiinihoito lopetetaan.

Varsinaisia yhteisvaikutustutkimuksia, joilla selvittäisiin mahdollista yhteisvaikutusta nifedipiinin ja karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin välillä, ei ole tehty. Koska molempien lääkkeiden on todettu alentavan kemiallisesti lähisukuisen kalsiuminestäjän, nimodipiinin, pitoisuuksia plasmassa entsyymi-induktion vuoksi,

nifedipiinin pitoisuuksien pienenemistä plasmassa ja sen seurauksena vaikutuksen heikkenemistä karbamatsepiinin tai fenobarbitaalin samanaikaisen käytön yhteydessä ei voida poissulkea.

Nifedipiinin vaikutukset muihin lääkeaineisiin

Verenpainetta laskevat lääkeaineet

Nifedipiini saattaa voimistaa verenpainetta laskevaa vaikutusta, kun sitä käytetään samanaikaisesti verenpainelääkkeiden kanssa, kuten:

- diureetit
- beetasalpaajat
- ACE:n estäjät
- angiotensiini II -reseptorin (AT-II) salpaajat
- muut kalsiumestäjät
- alfasalpaajat
- fosfodiesteriinin (PDE5) estäjät
- alfametyylidopa

Käytettäessä nifedipiiniä samanaikaisesti beetasalpaajien kanssa, potilaan verenpainetta tulee seurata huolellisesti, koska sydämen vajaatoiminnan pahenemista on esiintynyt yksittäisissä tapauksissa.

Digoksiini

Digoksiinin samanaikainen käyttö nifedipiinin kanssa voi johtaa digoksiinin munuaispuhdistuman heikkenemiseen ja sen seurauksena digoksiinipitoisuuksien nousuun plasmassa. Sen vuoksi potilasta pitää tarkkailla digoksiinin yliannostusoireiden ilmaantumisen varalta ja tarvittaessa digoksiiniannosta tulee pienentää plasman digoksiinipitoisuuksien perusteella.

Kinidiini

Kinidiinin samanaikainen käyttö nifedipiinin kanssa voi johtaa kinidiinipitoisuuden alenemiseen plasmassa. Yksittäisissä tapauksissa on todettu myös plasman kinidiinipitoisuuksien selvää nousua nifedipiinin käytön lopettamisen jälkeen. Tämän vuoksi kinidiinipitoisuuksia plasmassa tulee seurata ja kinidiiniannoksen muuttaminen voi siis olla tarpeen nifedipiinin käyttöönoton tai nifedipiinihoidon lopettamisen yhteydessä. Joissakin julkaisuissa on raportoitu nifedipiinipitoisuuksien nousua plasmassa käytettäessä näitä kahta lääkettä samanaikaisesti, kun taas toisten mukaan ei ole todettu muutoksia nifedipiinin farmakokinetiikassa. Potilaan verenpainetta tulee sen vuoksi seurata huolellisesti, jos kinidiinihoito aloitetaan nifedipiinihoidon aikana. Tarvittaessa nifedipiinin annosta tulee pienentää.

Takrolimuusi

Takrolimuusin on todettu metaboloituvan sytokromi P450 3A4-entsyymin välityksellä. Viimeaikaiset tutkimustulokset osoittavat, että yksittäistapauksissa takrolimuusiannoksia voidaan laskea nifedipiinin samanaikaisen käytön yhteydessä. Sen vuoksi käytettäessä näitä kahta lääkettä samanaikaisesti tulee takrolimuusin pitoisuuksia plasmassa seurata ja tarvittaessa harkita takrolimuusiannoksen pienentämistä.

Yhteisvaikutukset ruoan kanssa

Greippimehu

Greippimehu estää sytokromi P450 3A4-entsyymiä. Nifedipiinin käyttö samanaikaisesti greippimehun kanssa johtaa nifedipiinin kohonneeseen ja pidempikestoiseen vaikutukseen plasmassa, pienentyneen ensikierron metabolian ja vähentyneen puhdistuman vuoksi. Sen seurauksena verenpainetta alentava vaikutus voi voimistua. Säännöllisesti greippimehua käytettäessä tämä vaikutus saattaa kestää vielä kolme päivää viimeisen greippimehulasillisen jälkeen.

Greippiä ja greippimehua ei tule siksi nauttia samanaikaisesti nifedipiinin käytön aikana (ks. kohta 4.2).

Muita yhteisvaikutuksia

Nifedipiini saattaa virheellisesti suurentaa virtsan vanillyylimante lihappoarvoja spektrofotometrisessä määrittämisessä. Se ei kuitenkaan vaikuta nestekromatografisiin (HPLC) määrittäytuloksiin.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nifedipiini ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei äidin kliininen tila vaadi nifedipiinihoitoa. Nifedipiiniä tulee käyttää vain naisille, joilla on vaikea verenpainetauti, ja joilla ei saada vastetta tavanomaisella hoidolla (ks. kohta 4.4).

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Käytettävissä olevien tietojen perusteella haittavaikutuksia syntymättömälle ja vastasyntyneelle lapselle ei voida poissulkea.

Eläinkokeissa nifedipiinin on osoitettu aiheuttavan sikiötoksisuutta, sikiön kehityshäiriöitä ja epämuodostumia (ks. kohta 5.3).

Saatavilla olevan kliinisen näytön perusteella erityisiä synnytykseen liittyviä riskejä ei ole havaittu. Lisääntyntä sikiön tai vastasyntyneen hapenpuutetta, keisarileikkauksia sekä ennenaikaisia synnytyksiä ja sikiön kasvun hidastumista on raportoitu. On epäselvää, johtuvat nämä taustalla olevasta kohonneesta verenpaineesta, sen hoidosta tai tietystä lääkkeen vaikutuksesta.

Akuuttia keuhkoedemaa on havaittu käytettäessä kalsiumkanavan salpaajia, nifedipiini mukaan lukien, tokolyttisinä valmisteina raskauden aikana (ks. kohta 4.8), erityisesti monikkoraskauden (kaksoset tai useampi lapsi) yhteydessä, laskimonsisäisen käytön yhteydessä ja/tai käytettäessä samanaikaisesti beeta2-agonisteja.

Imetys

Nifedipiini erittyy rintamaitoon. Nifedipiinipitoisuus maidossa on lähes verrattavissa nifedipiinipitoisuuteen äidin seerumissa. Välittömästi lääkeainetta vapauttavia lääkemuotoja käytettäessä ehdotetaan imetysajan siirtämistä tai rintamaidon lypsämistä 3-4 tuntia lääkkeen ottamisen jälkeen lapsen nifedipiinialtistuksen vähentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Hedelmällisyys

Kalsiuminestäjät, kuten nifedipiini, on yksittäisissä koeputkihedelmöitystapauksissa voitu yhdistää sellaisiin siittiön pään palautuviin muutoksiin, jotka saattavat heikentää siittiöiden liikkuvuutta. Jos koeputkihedelmöitys epäonnistuu toistuvasti miehen osalta, eikä siihen löydy muuta syytä, tulisi kalsiuminestäjien, kuten nifedipiinin, mahdollista osuutta harkita.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lääkkeen aiheuttamat reaktiot, joiden voimakkuus vaihtelee yksilökohtaisesti, voivat heikentää ajokykyä tai kykyä käyttää koneita. Tämä korostuu etenkin hoidon alussa, lääkitystä vaihdettaessa ja alkoholin käytön yhteydessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset, jotka perustuvat nifedipiinin lumekontrolloituihin tutkimuksiin, on lueteltu alla CIOMS III esiintymistiheyksien mukaan (kliinisen tutkimuksen tiedot: nifedipiini n=2661; lumelääke n=1486; tilanne: 22.2.2006 ja ACTION-tutkimus: nifedipiini n=3825; lumelääke n=3840):

”Yleisinä” luetellut haittavaikutukset havaittiin alle 3 % esiintymistiheydellä, paitsi edeema (9,9 %) ja päänsärky (3,9 %).

Alla olevassa taulukossa on esitetty yhteenveto nifedipiiniä sisältävistä valmisteista raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheyksistä. Haittavaikutukset esitetään esiintymistiheysryhmittäin vähenevän vakavuusasteen mukaisesti. Esiintymistiheydet on määritelty hyvin yleisiin ($\geq 1/10$), yleisiin ($\geq 1/100 - < 1/10$), melko harvinaisiin ($\geq 1/1000 - < 1/100$), harvinaisiin ($\geq 1/10000 - < 1/1000$) ja hyvin harvinaisiin ($< 1/10000$). Markkinoille tulon jälkeen tehdyissä meneillään olevissa seuranta-tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset, joiden esiintymistiheyttä ei ole voitu arvoida, on lueteltu sarakkeessa ”tuntematon”.

Elinjärjestelmäluokitus (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset	Tuntematon
Veri ja imukudos					Aplastinen anemia Suurentunut kaliumpitoisuus seerumissa, kun nifedipiiniä käytetään samanaikaisesti propranololin kanssa	Agranulosytoosi Leukopenia
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio Allerginen oedeema/ angioedeema (myös kurkumpään oedeema*)	Kutina Nokkosihottuma Ihottuma		Anafylaktinen/ anafylaktoidinen reaktio
Umpieritys				Rintojen suurentuminen yli 50-vuotiailla miehillä; palautuva hoidon lopettamisen jälkeen		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus						Hyperglykemia
Psyykkiset häiriöt			Ahdustusoireet Unihäiriöt			
Hermosto		Päänsärky	Kiertohuimaus Migreeni Pyöritys Vapina Unettomuus Hermostuneisuus	Par-/dysestesia	Masennus	Hypestesia Uneliaisuus
Silmät			Ohimenevät näköhäiriöt		Periorbitaalinen oedeema	Silmäkipu
Kuulo ja tasapainoelin					Tinnitus	
Sydän		Äkillistä nifedipiinihoidon lopetta-	Takykardia Palpitaatiot Kammioarytmiat			Rintakipu (angina pectoris)

	Kasvojen punastuminen (flushing)	mista seuraava angina pectoris Angina pectoris -kohtausten lisääntyminen tai pahentuminen, myös sydäninfarkti Kongesttiivinen sydämen vajaatoiminta Ortostaattinen hypotensio	Johtumishäiriöt Supraventrikulaarisen arytmiian paheneminen Sormien ja varpaiden verenkierron heikentyminen Raynald'n oireyhtymä sairastavilla potilailla	Sydänkatkos		
Verisuonisto		Edeema (mukaan lukien perifeerinen edeema) Vasodilataatio	Hypotensio Pyörtyminen			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina			Nenäverenvuoto Nenän verevyys			Dyspnea Keuhkoedeema **
Ruoansulatuselimistö		Ummetus	Ruoansulatuselimistön kipu ja vatsakipu Pahoinvointi Ruoansulatushäiriö Ilmavaivat Suun kuivuminen Esofagaalinen refluksi potilailla, joilla	Ienten liikakasvu (gingiva-hyperplasia)		Besoarit Nielemisvaikkeudet Suolentukkeuma Suolen haavaumat Oksentelu Ruokatorven sulkijalihaksen vajaatoiminta

			systeeminen skleroosi Allerginen maksatulehdus Kohonnut portaalipaine potilailla, joilla alkoholin aiheuttama kirroosi			
Maksa ja sappi			Maksaentsyymien tilapäinen nousu			Keltatauti
Iho ja ihonalainen kudos			Punoitus		Eksfoliativinen dermatiitti Steven-Johnsonin syndrooma Eryteema multiforme Nokkosihottuma Itsepintainen lääkeainehottuma Pemfigus	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi Palpoitava purppura Allerginen valoherkkyysreaktio
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lihaskrampit Nivel-turvotus			Nivelsärky Lihaskipu
Munuaiset ja virtsatiet			Atrofien endometrium Tihentynyt virtsaamistarve Dysuria		Äkillinen yökastelu Palautuva munuaisten toimintakyvyn heikkeneminen potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta	
Sukupuolielimet ja rinnat			Erektiohäiriö			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Huimaus Pyörrytys Paineen tunne päässä	Pahanolon tunne	Määrittämätön kipu Vilunvärsytykset Kuume ensimmäisi-			

			nä hoitopäivin ä			
--	--	--	------------------------	--	--	--

*saattaa johtaa henkeä uhkaavaan tilanteeseen.

**näitä tapauksia on raportoitu käytettäessä nifedipiiniä tokolyyttinä raskauden aikana (ks. kohta 4.6).

Dialyysipotilailla, joilla on maligni hypertonia ja hypovolemia, voi vasodilataatiosta aiheutua huomattavaa verenpaineen laskua.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

Seuraavia oireita havaitaan vakavan nifedipiinimyrkytyksen yhteydessä:

Tajunnan häiriöt, jopa kooma, verenpaineen lasku, taky/bradykardiset sydämen rytmihäiriöt, hyperglykemia, metabolinen asidoosi, hypoksia, kardiogeeninen sokki, johon liittyy keuhkoedeema ja elektrolyytitasapainon häiriöt.

Yliannostuksen hoitotoimenpiteet

Hoitotoimenpiteistä ensisijaisia ovat vaikuttavan aineen eliminoiminen ja kardiovaskulaarisen tilan palauttaminen normaaliksi.

Oraalisen yliannostuksen jälkeen tulisi antaa lääkehiiltä, tarvittaessa yhdistettynä ohutsuolen huuhteluun.

Eryteisesti pitkävaikutteisten Nifepidin Alternova -depottablettien aiheuttamissa myrkytyksissä eliminaation tulisi olla niin täydellistä kuin mahdollista, myös ohutsuolesta. Muuten vaikuttavan aineen imeytymistä edelleen ei voida estää.

Hemodialyysistä ei ole hyötyä, koska nifedipiini ei dialysoidu, mutta plasmafereesi on suositeltavaa (suuri sitoutumisaste plasman proteiineihin, suhteellisen pieni jakautumistilavuus).

Sydämen bradykardiaoireita voidaan hoitaa beetasympatomimeeteillä. Hengenvaarallisissa bradykardiatapauksissa väliaikainen tahdistimen käyttö voi olla tarpeen.

Kardiogeenisestä sokista ja valtimoiden laajentumisesta johtuvan hypotension hoitoon voidaan käyttää kalsiumia (potilaalle annetaan hitaasti 10-20 ml 10-prosenttista kalsiumglukonaattiliuosta laskimonsisäisesti, tarvittaessa tämä voidaan toistaa). Tämä voi nostaa seerumin kalsiumpitoisuuden normaalitason ylärajalle tai hiukan kohonneelle tasolle. Jos kalsiumin vaikutus verenpaineeseen ei ole riittävä, annetaan lisäksi vasokonstriktiivisia sympatomimeettejä, kuten dopamiinia tai noradrenaliinia. Näiden lääkkeiden annos määritetään kliinisen vasteen mukaan.

Nestehoidossa on noudatettava varovaisuutta, sillä se voi kuormittaa vaarallisessa määrin sydäntä (hypervolemiariski).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Selektiiviset kalsiumkanavan salpaajat, ATC-koodi: C08CA05

Nifedipiini on 1,4-dihydropyridiiniryhmään kuuluva kalsiuminestäjä. Kalsiuminestäjät vähentävät kalsiumionien virtausta soluun hitaiden kalsiumkanavien kautta solumembraanin läpi. Nifedipiini vaikuttaa erityisesti sydänlihassoluissa, koronaarivaltimoiden sileissä lihassoluissa ja perifeerisissä valtimoissa.

Sydämessä nifedipiini laajentaa koronaarivaltimoita, erityisesti suuria konduktanssisuonia. Se vaikuttaa jopa osaksi ahtautuneiden suonten/valtimoiden terveissä seinämän osissa.

Nifedipiini vähentää lisäksi verisuonten sileiden lihasten vastusta koronaarivaltimoissa ja ehkäisee vasospasmeja. Tämä johtaa poststenoottisen alueen verenkierron lisääntymiseen ja happitilanteen paranemiseen. Nifedipiini vähentää samanaikaisesti myös hapen tarvetta alentamalla perifeeristä vastusta (jälkikuormaa).

Nifedipiini vähentää pikkuvaltimoiden sileän lihaksen vastusta, ja sitä kautta perifeeristä vastusta sekä verenpainetta. Nifedipiinihoidon alussa voi esiintyä tilapäistä reflektorista sydämen syketiheyden nousua ja samalla minuuttitilavuuden kasvua. Tämä ei kuitenkaan kompensoi vasodilataatiota.

Lisäksi nifedipiini lisää natriumin ja veden erittymistä sekä lyhyt- että pitkäaikaisessa käytössä. Nifedipiinin verenpainetta alentava vaikutus on erityisen voimakas hypertensiivisillä potilailla.

Satunnaistetussa ja kaksoissokkoutetussa ACTION-monikeskustutkimuksessa tutkittiin nifedipiinin vaikutusta kliiniseen hoitotulokseen verrattuna lumelääkkeeseen. Tutkimukseen osallistui 7665 standardihoitoa saavaa vakaata sepelvaltimotautia (stabiili angina pectoris) sairastavaa potilasta ja tutkimuksenseurantajakson pituus oli 5 vuotta. Tehon ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (kuolleisuus syystä riippumatta, akuutti sydäninfarkti, refraktorinen angina pectoris, uusi diagnosoitu sydämen vajaatoiminta, toimintakykyä heikentävä aivohalvaus ja perifeerinen revaskularisaatio) ei poikennut nifedipiiniä saaneilla (n=3825) ja lumelääkettä saaneilla (n=3840) (p=0,54). Ennalta määritetyssä alaryhmäanalyysissä (3997 angina pectoris potilasta, joilla oli lähtötilanteessa hypertensiota) nifedipiini johti merkittävään 13 % vähenemiseen tehon ensisijaisessa päätetapahtumassa. Nifedipiinin on osoitettu olevan turvallinen, koska turvallisuuden ensisijainen yhdistetty päätetapahtuma (kuolleisuus syystä riippumatta, akuutti sydäninfarkti ja toimintakykyä heikentävä aivohalvaus) oli samankaltainen kummassakin hoitoryhmässä (p=0,86).

Nifedipiinillä oli positiivinen vaikutus kahteen kolmesta ennalta määrittäystä toissijaisesta päätetapahtumasta. Kuolemantapausten, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien, revaskularisaation ja sepelvaltimoiden angiografian (CAG) yhdistetty määrä väheni 11 % (p=0,0012); suurimpana syynä sepelvaltimoiden angiografian tarpeen selkeä väheneminen. Nifedipiiniryhmässä oli ensimmäisenä tapahtumana 150 koronaarista angiografiaa vähemmän verrattuna lumelääkeryhmään. Kaikki vaskulaaritapahtumat vähenivät 9 % (p=0,027); suurimpana syynä perkutaanisen koronaaritoimenpiteen tai ohitusleikkauksen tarpeen väheneminen. Nifedipiiniryhmässä tehtiin kaikkiaan 89 toimenpidettä vähemmän ensimmäisenä tapahtumana verrattuna lumelääkeryhmään. Kolmannen toissijaisen päätetapahtuman, merkittävien sydän- ja verisuonitapahtumien suhteen tulokset eivät eronneet ryhmien välillä (p=0,26).

Pediatriset potilaat

Nifedipiinistä ja muista verenpainelääkkeistä on saatavilla vain vähän vertailevaa tietoa niin akuutin hypertensioon kuin pitkään kestäneen hypertensioon hoidossa eri lääkemuojojen eri annoksilla. Nifedipiinin antihypertensiiviset vaikutukset on osoitettu, mutta annossuosituksia, pitkäaikaista turvallisuutta ja sydämeen ja verisuoniin kohdistuvaa vaikutusta ei ole vahvistettu. Lapsille ja nuorille tarkoitettuja annosmuotoja ei ole.

5.2 Farmakokineetiikka

Nifedipin Alternova vapauttaa nifedipiiniä tasaisella nopeudella 24 tunnin ajan.

Imeytyminen

Nifedipiini imeytyy oraalisen annoksen jälkeen lähes täydellisesti. Ensikierron metabolian vuoksi suun kautta annettun nifedipiinin biologinen hyötyosuus on 33-35 %. Samanaikainen ruokailu muuttaa imeytymisnopeutta

hieman, mutta ei vaikuta nifedipiinidepottablettien hyötyosuuteen.

Nifedipiini vapautuu depottableteista tasaisesti. Ensimmäisen annoksen jälkeen vakaa pitoisuus plasmassa saavutetaan n. 6-12 tunnin kuluessa. Useita päiviä kestäneen toistuvan annon jälkeen saavutetaan suhteellisen pysyvä pitoisuus plasmassa, johon liittyy vain vähäistä vaihtelua (0,9-1,2) 24 tunnin mittausjaksolla. Keskimääräinen enimmäispitoisuus plasmassa on n. 20 mikrog/l 30 mg tabletille ja 50 mikrog/l 60 mg tabletille.

Jakautuminen

Nifedipiini sitoutuu proteiineihin n. 95 %:sesti.

Biotransformaatio

Nifedipiini metaboloituu oraalisen annon jälkeen suolen seinämässä ja maksassa. Metaboliitit eivät ole farmakodynaamisesti aktiivisia.

Nifedipiini erittyy metaboliitteina pääasiassa munuaisten kautta ja noin 5- 15 % sapen kautta ulosteisiin. Muuttumatonta ainetta löytyy virtsasta vain hyvin pieniä määriä (alle 1,0 %).

Eliminaatio

Nifedipiinin eliminaation puoliintumisaika laskimonsisäisen annon jälkeen on n. 2 tuntia.

Munuaisten vajaatoiminnalla ei ole merkittävää vaikutusta nifedipiinin farmakokinetiikkaan.

Tutkimuksessa, jossa verrattiin nifedipiinin farmakokinetiikkaa potilailla, joilla oli lievä (Child-Pugh A) tai keskivaikea (Child-Pugh B) maksan vajaatoiminta potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaali, suun kautta otetun nifedipiinin puhdistuma väheni keskimäärin 48 % (Child-Pugh A) ja 72 % (Child-Pugh B). Tämän seurauksena AUC ja C_{max} suurenivat keskimäärin vastaavasti 93 % ja 64 % (Child-Pugh A) ja 253 % ja 171 % (Child-Pugh B) verrattuna potilaisiin, joilla maksan toiminta oli normaali. Nifedipiinin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Prekliiniset tiedot, jotka perustuvat konventionaalisiin turvallisuusfarmakologiaa, toistetun altistuksen toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuudesta koskeviin tutkimuksiin, eivät viittaa erityiseen riskiin ihmisille.

Nifedipiinin on osoitettu aiheuttavan teratogeenisuutta rotissa, hiirissä ja kaneissa, kuten sormien poikkeavuuksia, raajaepämuodostumia, kitalakihalkiota, rintalastahalkiota ja kylkiluuepämuodostumia.

Sormien poikkeamat ja raajaepämuodostumat saattavat johtua kohdun verenkierron heikentymisestä, mutta niitä on havaittu myös eläimillä, joita on hoidettu organogeneesin jälkeen pelkästään nifedipiinillä. Nifedipiinin anto yhdistettiin alkioon, sikiöön ja istukkaan kohdistuviin toksisiin vaikutuksiin, esim. sikiön (rotat, hiiret, kanit) tai istukan pieneen kokoon, mikrovillusten kehityshäiriöihin (apinat), alkion ja sikiön kuolemiin, raskauden pitkittymiseen ja lisääntyneeseen poikaskuolleisuuteen (rotat; ei tutkittu muilla lajeilla).

Kaikki annostasot, jotka olivat eläinkokeissa teratogeenisia, alkiotoksisia tai sikiötoksisia, olivat toksisia myös emolle ja moninkertaisia ihmisille suositeltuihin maksimiannostasoihin verrattuna.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

laktoosimonohydraatti

magnesiumstearaatti

povidoni

talkki

karbomeeri

hypromelloosi

piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Päällyste:

makrogoli 4000
metakryylihappokopolymeeri (Eudragit)
titaanidioksidi (E171)
rautaoksidi, punainen (E172)
magnesiumstearaatti
hypromelloosi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita. Säilytä alkuperäispakkauksessa.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC/Al (läpinäkymätön).
Pakkauskoot: 14, 28, 30, 56, 98 ja 100 tablettia
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Alternova A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

30 mg: 20497
60 mg: 20498

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

21.11.2005/27.05.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

15.05.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nifedipin Alternova 30 mg depottabletter
Nifedipin Alternova 60 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje depottablett innehåller 30 mg eller 60 mg nifedipin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottablett.
Ljusröda, runda, bikonvexa tabletter (båda styrkorna).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kronisk stabil angina pectoris
Vasospastisk angina pectoris
Hypertoni

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Angina pectoris och hypertoni

Vuxna: normal startdos är en 30 mg tablett en gång per dygn. Dosen kan ökas om det behövs kliniskt. Dosen kan ökas upp till maximalt 120 mg/24 timmar.

Administreringsätt

Depottabletterna får inte delas, krossas eller tuggas.

Tabletterna ska tas hela med tillräcklig mängd vätska.

Nifedipin Alternova ska inte tas tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

Tabletterna kan tas med eller utan föda.

Pediatrik population

Säkerheten och effekten av nifedipin på barn under 18 år har inte visats. Tillgängliga data om användning av nifedipin vid hypertoni beskrivs i avsnitt 5.1.

Lägre doser rekommenderas till äldre och små patienter. Särskild försiktighet bör iaktas vid behandling av äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion bör övervakas noga, och dosen kan behöva sänkas. Farmakokinetiken för nifedipin har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Baserat på farmakokinetiska data behövs ingen dosjustering hos patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypotension
- Nifedipin Alternova får inte användas i kombination med rifampicin, eftersom det kanske inte går att nå tillräckliga halter av nifedipin i plasma beroende på enzyminduktion (se avsnitt 4.5).
- Nifedipin Alternova får inte ges vid akut hjärtinfarkt (inom de första 4 veckorna)
- Nifedipin Alternova får inte ges till patienter med kardiogen chock
- Nifedipin Alternova får inte ges till patienter med instabil angina pectoris.
- Nifedipin Alternova depottabletter ska inte ges till patienter med stomipåse (avföringspåse gjord i samband med ileostomi).

4.4 Varningar och försiktighet

Ischemisk smärta beroende på snabbt blodtrycksfall har rapporterats hos ett litet antal patienter när behandling med nifedipin inletts.

Försiktighet bör iaktas hos patienter med mycket lågt blodtryck (svår hypotoni med systoliskt blodtryck under 90 mmHg, symtomatisk hjärtsvikt eller svår aortastenosis).

Nifedipin bör inte ges under graviditeten, om inte moderns kliniska tillstånd kräver behandling med nifedipin. Nifedipin ska endast ges till kvinnor med svår hypertoni som inte svarar på konventionell behandling (se avsnitt 4.6).

Nifedipin rekommenderas inte under amning, eftersom det har förekommit rapporter om utsöndring av nifedipin i bröstmjölk och effekterna av låga orala doser av nifedipin hos spädbarn är okända (se avsnitt 4.6).

Blodtrycket ska övervakas noggrant, även när nifedipin ges i kombination med intravenöst magnesiumsulfat, eftersom det finns risk för avsevärda blodtryckssänkningar som kan vara skadliga för både modern och fostret.

Liksom för andra omodellerade preparat, bör försiktighet iaktas vid administrering av Nifedipin Alternova depottabletter till patienter med svår gastrointestinal stenosis, eftersom förträngningssymptom kan uppkomma. Bezoarer kan förekomma i mycket sällsynta fall vilket kan kräva kirurgiska ingrepp.

I enstaka fall har symptom på förträngning beskrivits utan kända störningar i magtarmkanalen.

När barium används för kontraströntgenundersökningar kan Nifedipin Alternova depottabletter ge felaktiga positiva resultat (till exempel kan ofullständig inträngning av kontrastmedel i det område som ska röntgas leda till feltolkningar, till exempel av polyper).

Patienter med lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt leverfunktion bör övervakas noga, och dosen kan i svårare fall behöva sänkas. Farmakokinetiken för nifedipin har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2). Nifedipin bör därför användas med försiktighet hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Nifedipin metaboliseras genom cytokrom P450 3A4-systemet. Läkemedel som är kända för att antingen hämma eller inducera detta enzymssystem kan därför förändra nifedipinets första passage-metabolism eller clearance av nifedipin (se avsnitt 4.5).

Läkemedel som hämmar cytokrom P450 3A4-systemet kan därför leda till högre nifedipinhalt i plasma, till exempel:

- makrolidantibiotika (till exempel erytromycin)
- HIV-proteashämmare (till exempel ritonavir)

- azolderivat (till exempel ketokonazol)
- de antidepressiva läkemedlen nefazodon och fluoxetin
- kinupristin/dafopristin
- natriumvalproat
- cimetidin

Vid samtidig användning av nifedipin och dessa läkemedel ska blodtrycket kontrolleras och minskning av nifedipindosen vid behov övervägas.

Patienter som samtidigt behandlas med betablockerare bör övervakas noggrant, eftersom svår hypotoni eller till och med hjärtsvikt kan förekomma.

Kraftig blodtryckssänkning kan förekomma hos dialyspatienter med svår hypertoni och hypovolemi.

Patienter som har sällsynta ärftliga problem med galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption ska inte ges detta läkemedel.

Blodets koagulering kan fördröjas hos vissa patienter, eftersom nifedipin minskar trombocyttaggregationen.

För att undvika rebound-effekten ska dosen minskas gradvis hos patienter med angina pectoris.

Användning för speciella grupper: se avsnitt 4.2.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som påverkar nifedipin:

I sällsynta fall har samtidig användning av magnesiumsulfat intravenöst lett till neuromuskulär blockad.

Nifedipin metaboliseras genom cytokrom P450 3A4-enzymet i både tarmslemhinnan och levern. Läkemedel som är kända för att antingen hämma eller inducera detta enzymesystem kan därför förändra nifedipinets första passage-metabolism eller clearance av nifedipin (se avsnitt 4.4).

Omfattningen och varaktigheten av interaktioner bör beaktas när nifedipin ges i kombination med:

Rifampicin

Rifampicin inducerar cytokrom P450 3A4-enzymet kraftigt. Biotillgängligheten för nifedipin minskar signifikant och dess effekt minskar vid samtidig användning av rifampicin. Nifedipin ska därför inte användas i kombination med rifampicin (se avsnitt 4.3).

Vid användning av nifedipin i kombination med följande svaga, måttliga eller potenta hämmare av cytokrom P450 3A4-systemet ska blodtrycket kontrolleras och minskning av nifedipindosen övervägas vid behov (se avsnitt 4.2).

Makrolidantibiotika (till exempel erytromycin)

Inga interaktionsstudier har utförts med nifedipin och makrolidantibiotika. Vissa makrolidantibiotika är kända för att hämma metabolism från andra läkemedel som styrs av cytokrom P4503A4.

Därför kan en möjlig ökning av nifedipinhalten i plasma inte uteslutas vid samtidig användning av de båda läkemedlen (se avsnitt 4.4).

Azitromycin hämmar inte CYP3A4, även om dess struktur liknar makrolidantibiotika.

HIV-proteashämmare (till exempel ritonavir)

Den eventuella interaktionen mellan nifedipin och vissa HIV-proteashämmare har ännu inte undersökts i kliniska studier. Läkemedel i denna grupp har visat sig hämma cytokrom P450 3A4-enzymet. Dessutom har läkemedel i denna grupp visat sig hämma metabolism som förmedlas av cytokrom P4503A4 *in vitro*. När dessa läkemedel administreras samtidigt med nifedipin kan en markant ökning av nifedipinhalten i plasma inte uteslutas, beroende på minskad första passage-metabolism och minskad eliminering (se avsnitt 4.4).

Azolantimykotika (till exempel ketokonazol)

Inga formella interaktionsstudier har ännu utförts för att undersöka den möjliga interaktionen mellan nifedipin och vissa azolantimykotika. Läkemedel i denna grupp är kända för att hämma cytokrom P4503A4-enzymet. Vid oral administrering i kombination med nifedipin kan en signifikant ökning av nifedipinets biotillgänglighet beroende på minskad första passage-metabolism inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Fluoxetin

Den eventuella interaktionen mellan nifedipin och fluoxetin har ännu inte undersökts i kliniska studier. Fluoxetin har visat sig hämma CYP3A4-styrd metabolism av nifedipin *in vitro*. Därför kan risken för ökad nifedipinhalt i plasma vid samtidig användning av fluoxetin inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Nefazodon

Den eventuella interaktionen mellan nifedipin och nefazodon har ännu inte undersökts i kliniska studier. Nefazodon är känt för att hämma metabolism från andra läkemedel som styrs av cytokrom P4503A4. Därför kan en ökning av nifedipinhalten i plasma inte uteslutas när dessa läkemedel administreras samtidigt (se avsnitt 4.4).

Kinupristin/Dalfopristin

Samtidig användning av kinupristin/dalfopristin och nifedipin kan leda till ökad nifedipinhalt i plasma (se avsnitt 4.4).

Natriumvalproat

Inga egentliga interaktionsstudier har utförts för att undersöka en eventuell interaktion mellan nifedipin och natriumvalproat. Det har visats, att natriumvalproat kan öka halten av den kemiskt närbesläktade kalciumantagonisten nimodipin. Beroende på enzymhämmning, kan nifedipinhalten i plasma öka, varför ökad effekt vid samtidig användning av natriumvalproat inte uteslutas (se avsnitt 4.4).

Cimetidin

Cimetidin blockerar cytokrom P450 3A4-enzymet, och ökar därför nifedipinhalten i plasma, vilket kan förstärka den blodtryckssänkande effekten (se avsnitt 4.4).

Ytterligare undersökningar

Cisaprid

Samtidig användning av cisaprid och nifedipin kan öka nifedipinhalten i plasma. Vid samtidig användning ska blodtrycket kontrolleras och nifedipindosen minskas vid behov.

Antiepileptika som inducerar cytokrom P450 3A4, till exempel fenytoin, karbamazepin och fenobarbital

Fenytoin inducerar cytokrom P450 3A4-enzymet. Biotillgängligheten för nifedipin minskar och dess effekt minskar vid samtidig användning av fenytoin. När båda läkemedlen används samtidigt, bör det kliniska svaret på nifedipin övervakas och en ökning av nifedipindosen övervägas vid behov. Om dosen av nifedipin ökas vid samtidig användning, bör en motsvarande dosreduktion av nifedipin övervägas när fenytoin sätts ut.

Inga egentliga interaktionsstudier har utförts för att undersöka en eventuell interaktion mellan nifedipin och karbamazepin eller fenobarbital. Eftersom båda läkemedlen har konstaterats sänka halten av den kemiskt närbesläktade kalciumantagonisten nimodipin, beroende på enzyminduktion, kan en minskning av nifedipinhalten i plasma och den därav följande minskningen av effekten av samtidig användning av karbamazepin eller fenobarbital inte uteslutas.

Effekter av nifedipin på andra läkemedel

Blodtryckssänkande medicin

Nifedipin kan öka den blodtryckssänkande effekten när det används tillsammans med blodtryckssänkande medel som:

- diuretika
- betablockerare
- ACE-hämmare

- angiotensin II-receptorantagonister (AT-II)
- andra kalciumantagonister
- alfablockerare
- fosfodiesterashämmare (PDE5)
- alfametyldopa

Om nifedipin används samtidigt med betablockerare ska blodtrycket övervakas noga, eftersom hjärtsvikt har förvärrats i enstaka fall.

Digoxin

Samtidig användning av digoxin och nifedipin kan leda till minskad renal utsöndring av digoxin och därmed till ökad digoxinhalt i plasma. Därför bör patienter övervakas för tecken på överdosering av digoxin och vid behov bör digoxindosen minskas baserat på digoxinhalten i plasma.

Kinidin

Samtidig användning av kinidin och nifedipin kan leda till minskad kinidinhalt i plasma. Det har också förekommit enstaka fall med kraftig ökning av kinidinhalten i plasma efter utsättning av nifedipin. Kinidinhalten i plasma bör därför övervakas och en justering av kinidindosen kan behövas när nifedipin sätts in eller när nifedipin sätts ut. Ökad nifedipinhalt i plasma har enligt vissa publikationer rapporterats, när dessa två läkemedel administrerats samtidigt, medan det enligt andra publikationer inte kunnat konstateras några förändringar i nifedipinets farmakokinetik. Om kinidinbehandling påbörjas under behandling med nifedipin bör därför patientens blodtryck övervakas noggrant. Vid behov ska nifedipindosen minskas.

Takrolimus

Takrolimus har visat sig metaboliseras av cytokrom P450 3A4. Färska data tyder på att takrolimusdosen kan minskas i enskilda fall när nifedipin administreras samtidigt. När dessa två läkemedel används samtidigt, bör takrolimushalten i plasma övervakas, och minskning av takrolimusdosen övervägas vid behov.

Interaktion med livsmedel

Grapefruktjuice

Grapefruktjuice hämmar cytokrom P450 3A4-enzymet. Samtidig användning av nifedipin och grapefruktjuice leder till en ökad och förlängd effekt av nifedipin i plasma, beroende på minskad första passage-metabolism och minskad clearance. Det kan leda till att den blodtryckssänkande effekten ökar. Vid regelbunden konsumtion av grapefruktjuice kan effekten kvarstå i upp till tre dagar efter det sista glaset grapefruktjuice.

Grapefrukt och grapefruktjuice ska därför inte intas samtidigt med nifedipin (se avsnitt 4.2).

Övriga interaktioner

Nifedipin kan felaktigt öka värdet på vanillylmandelinsyra i urinen vid spektrofotometrisk undersökning. Det påverkar dock inte de vätskekromatografiska (HPLC) analysresultaten.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Nifedipin bör inte ges under graviditeten, om inte moderns kliniska tillstånd kräver behandling med Nifedipin. Nifedipin ska endast ges till kvinnor med svår hypertoni som inte svarar på konventionell behandling (se avsnitt 4.4).

Det finns inga tillräckliga och välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Baserat på tillgängliga data kan biverkningar hos foster och nyfödda barn inte uteslutas.

I djurstudier har Nifedipin visat sig orsaka fostertoxicitet, hämma fosterutvecklingen och ge missbildningar (se avsnitt 5.3).

Baserat på tillgängliga kliniska belägg har ingen specifik risk under förlossning observerats. Det har förekommit rapporter om ökad syrebrist hos foster eller nyfödda, kejsarsnitt och för tidiga födselar, och hämning av fostrets

tillväxt. Det är oklart om dessa beror på underliggande hypertoni, dess behandling eller på en specifik effekt av läkemedlet.

Akut lungödem har observerats med kalciumantagonister, inklusive nifedipin, som tokolytiska medel under graviditeten (se avsnitt 4.8), särskilt vid flerbördsgraviditet (tvillingar eller fler), intravenös användning och/eller samtidig användning av beta2-agonister.

Amning

Nifedipin utsöndras i bröstmjolk. Nifedipinalten i mjölk är nästan jämförbar med nifedipinhalten i moderns serum. Vid beredningar med omedelbar frisättning föreslås att amning eller mjölkpumpning förskjuts till 3–4 timmar efter intag av medicinen för att minska barnets exponering för nifedipin (se avsnitt 4.4).

Fertilitet

Kalciumantagonister, som nifedipin, kan förknippas med reversibla förändringar i spermiehuvudet i isolerade fall vid in vitro-befruktningsstudier, som kan försämra spermernas rörlighet. Om in vitro-fertilisering upprepade gånger misslyckas hos en manlig patient och det inte finns någon annan anledning till detta, bör det potentiella bidraget från kalciumantagonister som nifedipin beaktas.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det kan förekomma individuellt varierande reaktioner på läkemedlet, vilket kan försämra förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Detta är särskilt framträdande i början av behandlingen, vid byte av medicin eller kombinerat med alkoholförtäring.

4.8 Biverkningar

Biverkningar baserade på placebokontrollerade studier av nifedipin listas nedan efter CIOMS III-frekvens (data från kliniska prövningar: nifedipin n=2661; placebo n=1486; situation: 2006-02-22 och ACTION-undersökning: nifedipin n=3825; placebo n=3840):

Biverkningar som anges som ”vanliga” observerades med en frekvens på mindre än 3 %, med undantag för ödem (9,9 %) och huvudvärk (3,9 %).

Biverkningsfrekvenser som rapporterats med produkter som innehåller nifedipin sammanfattas i tabellen nedan. Biverkningarna presenteras enligt fallande allvarlighetsgrad enligt frekvensgruppering. Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100 - < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$). Biverkningar som identifierats i pågående uppföljningsstudier efter godkännandet för försäljning, och för vilka frekvensen inte kunde uppskattas, anges i kolumnen ”Ingen känd frekvens”.

Organsystemklass (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet					Aplastisk anemi Förhöjd kaliumhalt i serum när nifedipin administreras samtidigt med propranolol	Agranulocytos Leukopeni
Immunsystemet			Allergisk reaktion Allergiskt ödem/angio	Klåda Nässelutslag Utslag		Anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion

			ödem (inklusive ödem i strup- huvudet*)			
Endokrina systemet				Bröst- förstoring hos män över 50 år; reversibel efter avslutad behandling		
Metabolism och nutrition						Hyperglykemi
Psykiska störningar			Ångest- symptom Sömn- störningar			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Rotatorisk yrsel Migrän Yrsel Darrningar Sömlöshet Nervositet	Parestesi/ dysestesi	Depression	Hypestesi Sömnighet
Ögon			Övergående syn- störningar		Periorbitalt ödem	Ögonsmärta
Öron och balansorgan					Tinnitus	
Hjärtat	Ansikts- rodnad	Angina pectoris vid snabb utsättning av nifedipin Ökning eller försämring av angina, inklusive hjärtinfarkt Kongressiv hjärtsvikt	Takykardi Extraslag Ventri- kulära arytmier Skänkel- block Förvärrad supraventri- kulär arytm Minskat blodflöde i fingrar och tår hos patienter med Raynayds fenomen	Hjärtblock		Bröstsmärta (angina pectoris)

		Ortostatisk hypotoni				
Blodkärl		Ödem (inklusive perifert ödem) Vasodilatation	Hypotension Svimmelhet			
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum			Näsblödning Näsrodnad			Dyspné Lungödem **
Magtarmkanalen		Förstoppning	Smärta i matsmältningsorganen och magsmärta Illamående matsmältningsproblem Väderspänningar Muntorrhet Gastroesofageal reflux hos patienter med systemisk skleros Allergisk leverinflammation Ökat portaltryck hos patienter med alkohol-inducerad cirros	Tandköttsförstoring (gingiva hyperplasi)		Bezoarer Svårigheter att svälja Tarmobstruktion Sår i tarmen Kräkningar Bristande funktion i matstrupens stängningsmuskel
Lever och gallvägar			Tillfällig förhöjning av leverenzymvärden			Gulsot
Hud och subkutan vävnad			Erytem		Exfoliativ dermatit Stevens-Johnsons syndrom	Toxisk epidermal nekrolys Palpabel purpura

					Erythema multiforme Nässelutslag Ithållande läkemedelsutslag Pemfigus	Allergisk ljuskänslighetsreaktion
Muskuloskeletala systemet och bindväv			Muskelkramper Ledsvullnad			Ledvärk Muskelsmärta
Njurar och urinvägar			Atrofiskt endometrium Ökat urineringsbehov Dysuri		Plötslig sängvätning Reversibel försämring av njurfunktionen hos patienter med kronisk njursvikt	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel			Erektionsstörning			
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Yrsel Yrsel Tryck-känsla i huvudet	Illamående	Ospecificerad smärta Frossa Feber under de första behandlingsdagarna			

*kan leda till en livshotande situation.

**Dessa fall har rapporterats vid användning av nifedipin som tokolytika under graviditeten (se avsnitt 4.6).

Hos dialyspatienter med malign hypertoni och hypovolemi kan vasodilation vara förknippad med avsevärda blodtryckssänkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Följande symtom observeras vid allvarlig nifedipinförgiftning:

Medvetlöshet, även koma, hypotoni, takykardi-/bradykardiarytmi, hyperglykemi, metabolisk acidosis, hypoxi, kardiogen chock med lungödem och elektrolytobalans.

Hantering av överdosering

I första hand ska den aktiva substansen elimineras och den kardiovaskulära statusen återställas.

Efter en oral överdos ska aktivt kol administreras, vid behov i kombination med en tunntarmssköljning.

Särskilt vid förgiftning med långtidsverkande Nifedipin Alternova depottabletter bör elimineringen vara så fullständig som möjligt, även från tunntarmen. Annars kan ytterligare absorption av det verksamma ämnet inte förhindras.

Hemodialys är inte användbart eftersom nifedipin inte dialyseras, men plasmaferes rekommenderas (hög bindningsgrad i plasmats protein, relativt låg distributionsvolym).

Symptomen på hjärtbradykardi kan behandlas med betasympatomimetika. I livshotande fall av bradykardi kan tillfällig användning av pacemaker vara nödvändig.

Kalcium kan användas för behandling av hypotoni orsakad av kardiogen chock och arteriell dilatation (långsam intravenös administrering av 10 till 20 ml av 10 % kalciumglukonatlösning, upprepas vid behov). Detta kan höja kalciumhalten i serum till den övre gränsen av normalvärdet eller något över gränsen. Om effekten av kalcium på blodtrycket är otillräcklig, kan vasokonstriktiva sympatomimetika som dopamin eller noradrenalin ges. För dessa läkemedel bestäms dosen av det kliniska svaret.

Vätskebehandling ska användas med försiktighet eftersom det kan innebära en farlig belastning på hjärtat (risk för hypervolemi).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Selektiva kalciumantagonister, ATC-kod: C08CA05

Nifedipin är en kalciumantagonist i klassen 1,4-dihydropyridin. Kalciumantagonister minskar flödet av kalciumjoner in i cellen genom de långsamma kalciumkanalerna genom cellmembranet. Nifedipin verkar speciellt i hjärtmuskelceller, släta muskelceller i kranskärnen och i perifera artärer.

I hjärtat utvidgar nifedipin kranskärnen, särskilt de stora ledningskärlen. Det påverkar även delvis förträngda vener/artärer i de friska delarna av väggarna.

Dessutom minskar nifedipin motståndet i blodkärlens vaskulära glatta muskler i kranskärnen och förebygger vasospasmer. Detta leder till ökad blodcirkulation i det poststenotiska området och en förbättring av syresituationen. Samtidigt minskar nifedipin också syrebehovet genom att minska det perifera motståndet (efterbelastning).

Nifedipin minskar motståndet hos den glatta muskulaturen i arteriolerna och minskar därigenom det perifera motståndet och blodtrycket. I början av behandlingen med nifedipin kan en övergående ökning av hjärtfrekvensen från reflektorn förekomma, tillsammans med en ökning av minutvolymen. Detta kompenserar dock inte för vasodilation.

Dessutom ökar nifedipin utsöndringen av natrium och vatten vid både kort- och långvarig användning. Den blodtryckssänkande effekten av nifedipin är särskilt stark hos patienter med hypertoni.

En randomiserad dubbelblind ACTION-studie utfördes för att utvärdera effekten av nifedipin på det kliniska resultatet jämfört med placebo. Studien omfattade 7 665 patienter med stabil kranskärlssjukdom (stabil angina pectoris) som fick standardbehandling och uppföljningsperioden var 5 år.

Det primära effektmåttet (dödlighet oavsett orsak, akut hjärtinfarkt, behandlingsresistent angina pectoris, nyligen

diagnostiserad hjärtsvikt, invalidiserande stroke och perifer revaskularisering) skilde sig inte mellan nifedipin (n=3825) och placebo (n=3840) (p=0,54).

I en fördefinierad subgruppsanalys (3 997 anginapatienter med hypertension vid studiestart) gav nifedipin en väsentlig minskning av det primära effektmåttet med 13 %. Nifedipin har visats vara säkert eftersom det primära sammansatta säkerhetsmåttet (dödlighet oavsett orsak, akut hjärtinfarkt och invalidiserande stroke) var likartat i båda behandlingsgrupperna (p=0,86).

Nifedipin hade en positiv effekt på två av de tre fördefinierade sekundära effektmåten. Den kombinerade incidensen av dödsfall, större kardiovaskulära händelser, revaskularisering och koronarangiografi (CAG) minskade med 11 % (p=0,0012); den främsta orsaken var en väsentlig minskning av behovet av koronarangiografi. Den första händelsen i gruppen som fick nifedipin var 150 färre fall av koronarangiografi än i placebogruppen. Alla vaskulära händelser minskade med 9 % (p=0,027), främst beroende på minskat behov av perkutan koronar intervention eller bypassoperation. Totalt 89 färre ingrepp utfördes i gruppen som fick nifedipin som en första händelse jämfört med placebogruppen. Resultaten för den tredje sekundära sluthändelsen, betydande kardiovaskulär händelse, skiljde sig inte mellan grupperna (p=0,26).

Pediatrisk population

Det finns begränsade jämförande data tillgängliga för nifedipin och andra antihypertensiva läkemedel vid behandling av både akut hypertoni och varaktig hypertoni vid olika doser. Antihypertensiva effekter av nifedipin har visats, men inga dosrekommendationer, ingen långsiktig säkerhet och ingen inverkan på hjärtat och blodkärlen har fastställts. Det finns inga doseringsformer avsedda för barn och ungdomar.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nifedipin Alternova frigör nifedipin med jämn hastighet under 24 timmar.

Absorption

Nifedipin absorberas nästan fullständigt efter oral administrering. Beroende på första passage-metabolismen varierar den orala biotillgängligheten för nifedipin i intervallet 33–35 %. Intag samtidigt med föda förändrar absorptionshastigheten något, men påverkar inte biotillgängligheten för nifedipin depottabletter.

Nifedipin frisätts i jämn takt från depottabletterna. Efter den första dosen uppnås en stabil halt i plasma inom ungefär 6–12 timmar. Efter upprepad dosering i flera dagar uppnås en relativt konstant halt i plasma med endast liten variation (0,9–1,2) under en 24 timmars mätperiod. Den genomsnittliga maximala halten i plasma är ungefär 20 mikrogram/l för 30 mg tablett och 50 mikrogram/l för 60 mg tablett.

Distribution

Nifedipin binds till protein till ungefär 95 %.

Metabolism

Nifedipin metaboliseras efter oral administrering i tarmväggen och levern. Metaboliterna är inte farmakodynamiskt aktiva.

Nifedipin utsöndras huvudsakligen som metaboliter via njurarna och ungefär 5–15 % via gallan i feces. Endast mycket små mängder (mindre än 1,0 %) av den oförändrade substansen finns i urinen.

Eliminering

Halveringstiden för eliminering av nifedipin efter intravenös administrering är ungefär 2 timmar.

Nedsatt njurfunktion har ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för nifedipin.

I en studie som jämförde nifedipinets farmakokinetik hos patienter med lätt (Child-Pugh A) eller måttligt (Child-Pugh B) nedsatt leverfunktion, med patienter som hade normal leverfunktion, var den genomsnittliga minskningen av oralt clearance av nifedipin 48 % (Child-Pugh A) respektive 72 % (Child-Pugh B). Det ledde till en genomsnittlig ökning av AUC och C_{max} på 93 % och 64 % (Child-Pugh A) respektive 253 % och 171 % (Child-Pugh B), jämfört med patienter som hade normal leverfunktion. Farmakokinetiken för nifedipin har inte studerats på patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska uppgifter avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Nifedipin har visats orsaka teratogenicitet hos råttor, mus och kanin, inklusive fingeravvikelser, missbildningar i lemmar, gomsplätning, missbildningar i bröstben och revben.

Fingeravvikelser och missbildningar i lemmarna kan bero på minskad blodcirkulation i fostret, men har också observerats hos djur som behandlats med enbart nifedipin efter organogenesen. Administrering av nifedipin förknippades med toxiska effekter på embryon, foster och placenta, till exempel litet foster eller placenta (råttor, möss, kaniner), störningar i utvecklingen av mikrovillus (apor), embryots eller fostrets död, förlängd graviditet och ökad dödlighet hos ungar (råttor; inte studerat på andra arter).

Alla dosnivåer som var teratogena, embryotoxiska eller fetotoxiska i djurstudier var också toxiska för honan. Dessa doser var flera gånger högre än den maximala rekommenderade dosen för människa.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

laktosmonohydrat

magnesiumstearat

povidon

talk

karbomer

hypromellos

kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Dragering:

makrogol 4000

metakrylsyrasampolymer (Eudragit)

titandioxid (E171)

järnoxid, rött (E172)

magnesiumstearat

hypromellos

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Al(Ogenomskinlig).

Förpackningsstorlekar: 14, 28, 30, 56, 98 och 100 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Alternova A/S
Energivej 15
5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 20497
60 mg: 20498

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

21.11.2005/27.05.2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

15.05.2024