

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 1

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nifedipine retard 30 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte
Nifedipine retard 60 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet Nifedipine retard 30 mg met gereguleerde afgifte bevat 30 mg nifedipine.
Elke tablet Nifedipine retard 60 mg met gereguleerde afgifte bevat 60 mg nifedipine.

Hulpstof met bekend effect:
Lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte.
Ronde, biconvexe tabletten met een licht rode kleur.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronisch stabiele angina pectoris, wanneer β -receptorblokkerende stoffen onvoldoende werkzaam zijn of gecontra-indiceerd zijn (inspanningsangina).

Lichte tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De behandeling dient zoveel mogelijk op de individuele behoefte van de patiënt te worden afgestemd.
Afhankelijk van het klinische beeld dient de standaarddosering geleidelijk te worden opgebouwd.

De volgende doseringen worden aanbevolen voor volwassenen:

Voor chronisch stabiele angina pectoris (inspanningsangina):

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 2

Eén tablet Nifedipine retard 30 mg of 60 mg Teva (1 x 30 resp. 60 mg nifedipine) eenmaal daags.

Voor lichte tot matige essentiële hypertensie:

Eén tablet Nifedipine retard 30 mg of 60 mg Teva (1 x 30 resp. 60 mg nifedipine) eenmaal daags.

De behandeling dient te worden gestart met 30 mg eenmaal daags. Afhankelijk van de ernst van de ziekte en de reactie van de patiënt kan de dosering stapsgewijs worden verhoogd tot 120 mg eenmaal daags.

Informatie voor speciale populaties

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van nifedipine bij kinderen die jonger zijn dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens over het gebruik van nifedipine bij hypertensie worden beschreven in rubriek 5.1.

Oudere patiënten

Op basis van farmacokinetische gegevens voor Nifedipine retard Teva is er geen dosisaanpassing nodig bij ouderen boven de 65 jaar.

Patiënten met leverinsufficiëntie

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is zorgvuldige controle nodig en in ernstige gevallen kan een dosisvermindering nodig zijn.

Patiënten met nierinsufficiëntie

Op basis van farmacokinetische gegevens is er geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Oraal gebruik

De tabletten mogen niet worden gekauwd of doormidden gebroken! De tabletten kunnen het beste 's morgens met wat drinken worden ingenomen (geen grapefruitsap; zie ook rubriek 4.5). De behandelend arts bepaalt de duur van de behandeling.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Hypotensie
- Shock
- Nifedipine mag niet worden gebruikt door patiënten met een Kock pouch (ileostomie na proctocolectomie)

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 3

- Gebruik van rifampicine (zie ook rubriek 4.5) in combinatie met nifedipine is gecontraïndiceerd aangezien er geen efficiënte plasmaspiegels van nifedipine kunnen worden bereikt als gevolg van enzyminductie (zie rubriek 4.5)

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

Vanwege de mogelijkheid van een excessieve daling van de bloeddruk, die schadelijk kan zijn voor moeder en foetus, moet de bloeddruk zorgvuldig worden gecontroleerd, ook als nifedipine tegelijk met intraveneus magnesiumsulfaat wordt toegediend.

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

Bij patiënten met diarree kan de verblijftijd van de tablet in het maagdamkanaal en daarmee de werkingsduur zijn verminderd.

Net als bij andere, niet vervormbare materialen, dient voorzichtigheid te worden betracht wanneer Nifedipine retard Teva wordt toegediend bij patiënten met reeds bestaande, ernstige gastro-intestinale vernauwing omdat symptomen van obstructie kunnen optreden. Bezoars kunnen voorkomen in zeer zeldzame gevallen. Het kan zijn dat voor verwijdering hiervan chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is. Symptomen van obstructie zijn ook enkele malen beschreven bij patiënten waarbij geen geschiedenis van gastro-intestinale vernauwing bekend was.

Bij röntgenonderzoek met bariumsulfaat kan Nifedipine retard Teva fout-positieve uitkomsten geven (bijvoorbeeld onvolledige vulling die kan worden geïnterpreteerd als een poliep).

Bij patiënten met leverinsufficiëntie is zorgvuldige controle nodig en kan in ernstige gevallen een dosisvermindering nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 CYP3A4 systeem. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit enzymstelsel remmen of induceren, kunnen dus het first-pass gedrag of de klaring van nifedipine veranderen (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelen die het cytochroom P450 CYP3A4 systeem remmen en zodoende kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van nifedipine zijn bijvoorbeeld:

- macroliden (bijv. erythromycine),
- anti-HIV-proteaseremmers (bijv. ritonavir),
- azool-antimycotica (bijv. ketoconazol),

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 4

- antidepressiva nefazodon en fluoxetine,
- quinupristine/dalfopristine,
- valproïnezuur,
- cimetidine.

Bij gelijktijdig gebruik met deze middelen dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en indien nodig dient een verlaging van de nifedipinedosis te worden overwogen (zie ook rubriek 4.5).

In uitzonderingsgevallen kan nifedipine aanleiding geven tot ernstige angina pectoris-achtige klachten, waarschijnlijk ten gevolge van een snelle resorptie en een te abrupte bloeddrukdaling. Wanneer dit het geval is, dient de behandelend arts hiervan onmiddellijk in kennis te worden gesteld en de behandeling met nifedipine te worden gestaakt.

Voorzichtigheid is geboden in geval van manifest hartfalen en ernstige aortastenose.

Nifedipine kan een bestaande *decompensatio cordis* verergeren bij:

- patiënten met een obstructie van het outflow traject bij wie een toename van de gradiënt van de decompensatio kan optreden (bv. aortastenose);
- patiënten met een rechtszijdige decompensatio cordis bij wie in sommige gevallen een afname van cardiale output met toename van vochtretentie kan optreden.

Er wordt gewaarschuwd voor het gebruik van nifedipine bij patiënten met (dreigende) ischemie van de vingers en/of tenen, omdat mogelijk een verslechtering kan optreden door een verminderde doorbloeding als gevolg van een verlaging van de perfusiedruk.

Verhoging van de dosis tot de maximale dagelijkse dosis van 120 mg nifedipine zal mogelijk resulteren in een maximale inname van 2 mmol natrium per dag. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Zie rubriek 4.2 voor het gebruik bij speciale populaties.

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op nifedipine:

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via cytochroom CYP450 3A4 systeem gelokaliseerd in zowel de intestinale mucosa als de lever. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit enzymstelsel remmen of induceren kunnen dus de first pass (na orale toediening) of de klaring van nifedipine veranderen (zie rubriek 4.4).

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 5

Er dient rekening te worden gehouden met de mate en de duur van interacties bij de toediening van nifedipine in combinatie met de volgende geneesmiddelen:

Cytochroom P450 CYP3A4 inductoren

Rifampicine

Rifampicine geeft een sterke inductie van CYP450 3A4. Bij toepassing in combinatie met rifampicine wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine duidelijk verlaagd (verlaging van AUC met 95%) en daarmee de werkzaamheid verminderd. Gelijktijdig gebruik van nifedipine met rifampicine is daarom gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Cytochroom P450 CYP3A4 systeem inducerende anti-epileptica, zoals fenytoïne, carbamazepine en fenobarbital

Fenytoïne induceert het cytochroom P450 CYP3A4 systeem. Bij toepassing in combinatie met fenytoïne wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine verlaagd (verlaging van AUC met ongeveer 70%) en daarmee de werkzaamheid verminderd. Bij gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen dient de klinische respons op nifedipine te worden bewaakt en, zo nodig, een verhoging van de nifedipinedosis te worden overwogen. Indien de nifedipinedosis is verhoogd bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen, dient bij staken van de fenytoïnebehandeling een verlaging van de nifedipinedosis te worden overwogen.

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de potentiële interactie tussen nifedipine en carbamazepine of fenobarbital te onderzoeken. Van carbamazepine en fenobarbital is aangetoond dat ze door enzyminductie invloed hebben op de plasmaconcentratie van de qua structuur verwante calciumantagonist nimodipine. Daarom kan een effect op de plasmaconcentratie van nifedipine en daarmee een vermindering van de werkzaamheid niet worden uitgesloten.

Cytochroom P450 CYP3A4 remmers

De nifedipinespiegel kan stijgen door gelijktijdige toediening met cytochroom P450 CYP3A4 remmers zoals calciumantagonisten (diltiazem, verapamil), SSRI's (fluvoxamine, sertraline) en amiodaron. Bij toediening samen met de volgende zwakke tot matige remmers van het cytochroom P450 CYP3A4 systeem dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en, indien nodig, een vermindering van de nifedipinedosis te worden overwogen (zie ook rubriek 4.2).

Macrolide antibiotica (bijvoorbeeld erytromycine)

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd tussen nifedipine en macrolide-antibiotica. Het is bekend dat bepaalde macrolide-antibiotica het cytochroom P450 3A4 geregelde metabolisme van andere geneesmiddelen remmen. Daarom kan de mogelijkheid voor een toename van plasmaconcentraties van nifedipine niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Azitromycine heeft geen remmende werking op het CYP3A4 systeem, hoewel het structureel verwant is aan de klasse van macrolide antibiotica.

NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 6

Anti-HIV proteaseremmers (bijvoorbeeld ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir)
Klinisch onderzoek naar de mogelijkheid van een geneesmiddelinteractie tussen nifedipine en bepaalde anti-hiv-proteaseremmers is nog niet uitgevoerd. Van geneesmiddelen van deze klasse is het bekend, dat ze het cytochroom P450 CYP3A4 systeem remmen. Bovendien is van geneesmiddelen van deze klasse aangetoond, dat ze in vitro het cytochroom P450 CYP3A4 geregelde metabolisme van nifedipine remmen. Bij toediening gelijktijdig met nifedipine kan een aanzienlijke toename van de plasmaconcentraties van nifedipine vanwege een verminderd first pass metabolisme en een verminderde eliminatie niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Azol-antimycotica (bijvoorbeeld ketoconazol, itraconazol, fluconazol)
Een formeel interactie onderzoek naar de mogelijkheid van een geneesmiddelinteractie tussen nifedipine en bepaalde azool-antimycotica is nog niet uitgevoerd. Van geneesmiddelen van deze klasse is het bekend, dat ze het cytochroom P450 CYP3A4 systeem remmen. Bij orale toediening samen met nifedipine kan een aanzienlijke toename van de systemische biologische beschikbaarheid van nifedipine vanwege een verminderd first pass metabolisme niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Fluoxetine
Klinisch onderzoek naar de mogelijkheid van een geneesmiddelinteractie tussen nifedipine en fluoxetine is nog niet uitgevoerd. Van fluoxetine is aangetoond, dat het in vitro het cytochroom P450 CYP3A4 geregelde metabolisme van nifedipine remt. Daarom kan een verhoging van de nifedipine plasmaconcentratie bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Nefazodon
Klinisch onderzoek naar de mogelijkheid van een geneesmiddelinteractie tussen nifedipine en nefazodon is nog niet uitgevoerd. Het is bekend dat nefazodon het cytochroom P450 CYP3A4 geregelde metabolisme van andere geneesmiddelen remt. Daarom kan een verhoging van de nifedipine plasmaconcentratie bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet worden uitgesloten (zie rubriek 4.4).

Quinupristine/Dalfopristine
Gelijktijdige toediening van quinopristine/dalfopristine en nifedipine kan leiden tot verhoogde plasmaconcentratie van nifedipine (zie rubriek 4.4)

Valproïnezuur
Er zijn geen formele studies verricht om de mogelijke interactie tussen nifedipine en valproïnezuur te onderzoeken. Omdat is aangetoond dat valproïnezuur de plasmaconcentraties van de structureel verwante calciumkanaal blokker nimodipine verhoogt door enzymremming, kan een toename van de nifedipineplasmaconcentraties en dus ook een toename van de werkzaamheid niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Cimetidine

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 7

Vanwege zijn remmende werking op cytochroom P450 CYP3A4 verhoogt cimetidine de plasmaconcentratie van nifedipine en kan het het bloeddrukverlagende effect versterken (zie rubriek 4.4).

Verdere studies

Cisapride

Gelijktijdige toediening van cisapride en nifedipine kan leiden tot verhoogde plasmaconcentratie van nifedipine

Kinidine

Sommige onderzoekers meldden verhoogde plasmaconcentraties van nifedipine bij gelijktijdige toediening van nifedipine en kinidine, terwijl anderen geen veranderingen in de farmacokinetiek van nifedipine waarnamen. Indien kinidine wordt toegevoegd aan een bestaande therapie met nifedipine, dient derhalve de bloeddruk nauwkeurig te worden bewaakt. Zo nodig dient de nifedipinedosis te worden verlaagd (zie ook subrubriek 'Effecten van nifedipine op andere geneesmiddelen').

Antihypertensiva

Het bloeddrukverlagende effect van nifedipine kan worden versterkt bij gelijktijdige toediening van andere antihypertensiva, zoals:

- diuretica,
- β -blokkers,
- ACE-remmers,
- angiotensine 1 (AT1)-receptorantagonisten,
- andere calciumantagonisten,
- α -blokkers,
- PDE5-remmers,
- methyldopa.

Wanneer nifedipine gelijktijdig met β -blokkers wordt toegediend, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat ernstige hypotensie kan optreden. In een enkel geval kan verergering van hartfalen optreden (zie ook effecten van nifedipine op andere geneesmiddelen).

Effecten van nifedipine op andere geneesmiddelen

Antihypertensiva

Bij gelijktijdige toediening kan nifedipine het bloeddrukverlagende effect versterken van andere antihypertensiva, zoals:

- β -blokkers,
- ACE-remmers,
- angiotensine 1 (AT1)-receptorantagonisten,
- andere calciumantagonisten,
- α -blokkers,
- PDE5-remmers,

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 8

- methyldopa.

Wanneer nifedipine gelijktijdig met β -blokkers wordt toegediend, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat ernstige hypotensie kan optreden. In een enkel geval kan verergering van hartfalen optreden (zie ook effecten van andere geneesmiddelen op nifedipine).

Diureticum

Wanneer nifedipine aan een diuretische therapie wordt toegevoegd, kan tijdelijk een versterkt saluretisch effect optreden en een pre-existente hypokaliëmie worden versterkt.

Digoxine

Gelijktijdige toediening van nifedipine en digoxine kan leiden tot gereduceerde digoxineklaring en daardoor een toename in de plasmaconcentratie van digoxine. Als voorzorgsmaatregel moet de patiënt daarom onderzocht worden op symptomen van overdosering met digoxine en indien nodig moet de glycosidedosis worden verlaagd, rekening houdend met de plasmaconcentratie van digoxine.

Kinidine

Wanneer nifedipine en kinidine samen worden toegediend, zijn verlaagde concentraties van kinidine of, na onderbreking van de nifedipinebehandeling, duidelijk verhoogde concentraties van kinidine waargenomen in afzonderlijke gevallen. Derhalve wordt aanbevolen de plasmaconcentratie van kinidine te bewaken. Indien nodig wordt aanbevolen de kinidinedosis aan te passen wanneer nifedipine-behandeling wordt toegevoegd aan, of onderbroken tijdens kinidinetherapie (zie ook subrubriek 'Effecten van andere geneesmiddelen op nifedipine').

Intraveneus magnesiumsulfaat

Voorzichtigheid moet in acht worden genomen indien nifedipine gelijktijdig toegediend wordt met intraveneus magnesiumsulfaat. In afzonderlijke gevallen van gelijktijdig gebruik is neuromusculaire blokkade waargenomen.

Tacrolimus

Van tacrolimus is aangetoond dat metabolisatie via CYP3A4 verloopt. Gepubliceerde gegevens geven aan dat bij gelijktijdige toediening met nifedipine de dosering van tacrolimus in individuele gevallen lager kan zijn. Bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen dient de tacrolimus plasmaconcentratie te worden gevolgd en, indien nodig, een verlaging van de tacrolimusdosis te worden overwogen.

Interacties met voedsel

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt het cytochroom P450 3A4 systeem. Gelijktijdig gebruik van grapefruitsap met nifedipine heeft zo een verhoogde plasmaconcentratie en langere werking van nifedipine vanwege een verminderd first-pass metabolisme of verminderde klaring. Hierdoor kan de bloeddrukverlagende werking worden versterkt. Bij regelmatig drinken van grapefruitsap kan dit effect nog tenminste drie

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 9

dagen aanhouden na de laatste nuttiging van grapefruitsap.

Het drinken van grapefruitsap tijdens een behandeling met nifedipine wordt daarom afgeraden (zie ook rubriek 4.2 en 5.2).

Er zijn geen interacties waargenomen met:

ajmaline, acetylsalicylzuur (100 mg), benazepril, candesartan cilexetil, debrisoquine, doxazosine, irbesartan, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidine, rosiglitazon, talinolol of triamtereen/hydrochloorthiazide

Andere vormen van interactie

Nifedipine kan aanleiding geven tot vals-verhoogde spectrofotometrische waarden van vanillylamandelzuur in de urine. Bij de HPLC bepaling treedt geen interactie op.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

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

Gebruik van nifedipine wordt met name in het eerste trimester ontraden. Voorschrijven tijdens het tweede en derde trimester dient alleen op strikte indicatie te geschieden. De voordelen van therapie voor de moeder moeten worden afgewogen tegen de mogelijk nadelige effecten voor de ongeborene.

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

Over het gebruik van nifedipine tijdens de zwangerschap bij de mens, met name tijdens het eerste trimester, bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid voor het ongeboren en het pasgeboren kind te beoordelen.

In dieronderzoek is aangetoond, dat nifedipine embryotoxiciteit, foetotoxiciteit en teratogeniciteit veroorzaakt (zie rubriek 5.3), vergelijkbare effecten werden tot nu toe bij de mens niet waargenomen.

Op basis van de beschikbare klinische gegevens is er geen specifiek prenataal risico geïdentificeerd. Hoewel een toename van perinatale asfyxie, geboorte middels keizersnede evenals prematuriteit en intrauterine groeiretardatie zijn gemeld. Het is onduidelijk of deze meldingen het gevolg zijn van de onderliggende hypertensie, de behandeling daarvan of van een specifiek effect van het geneesmiddel.

Bij het gebruik aan het eind van de zwangerschap moet rekening worden gehouden met mogelijke weeënremming.

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 10

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

Borstvoeding

Nifedipine gaat over in de moedermelk. De nifedipineconcentratie in de moedermelk is bijna vergelijkbaar met de serumconcentratie bij de moeder.

Voor immediate release formuleringen wordt voorgesteld om het geven van borstvoeding of afkolven 3 tot 4 uur uit te stellen na toediening van het geneesmiddel om de blootstelling van het kind aan nifedipine te verminderen (zie rubriek 4.4). Voordelen van het geven van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen mogelijk nadelige effecten voor de zuigeling.

Vruchtbaarheid

In enkele gevallen van *in-vitro* fertilisatie (IVF) zijn calciumantagonisten zoals nifedipine in verband gebracht met reversibele biochemische veranderingen in de kopsectie van spermatozoa, die kunnen leiden tot verminderde spermafunctie. Bij mannen die herhaaldelijk onsuccesvol zijn in het verwekken van een kind via *in vitro* fertilisatie waarvoor geen andere verklaring kan worden gevonden, moeten calciumantagonisten zoals nifedipine als mogelijke oorzaak worden overwogen.

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

Bij patiënten, bij wie duizeligheid, hoofdpijn, moeheid of misselijkheid optreden, kan het reactievermogen nadelig worden beïnvloed (zie rubriek 4.8). Dit geldt in versterkte mate bij het begin van de behandeling, bij verandering van medicatie en bij gelijktijdig alcoholgebruik.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder zijn de bijwerkingen (adverse drug reactions) weergegeven afkomstig uit placebogecontroleerde studies met nifedipine gerangschikt naar CIOMS III frequentie categorieën (clinical trial database: n = 2.661 voor nifedipine, n = 1.468 voor placebo; status: 22 februari 2006 en de ACTION-studie: n = 3.825 voor nifedipine; n = 3.840 voor placebo): bijwerkingen vermeld onder "vaak" zijn waargenomen met een frequentie lager dan 3% met uitzondering van oedeem (9,9%) en hoofdpijn (3,9%).

De frequenties van bijwerkingen gemeld bij nifedipinebevattende producten worden aangegeven in onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt op volgorde van afnemende ernst. Frequenties zijn gedefinieerd als vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$) en zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$). Bijwerkingen die alleen tijdens post-marketing-surveillance zijn waargenomen en die waarvoor geen frequentie kon worden geschat, worden weergegeven als "niet bekend".

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 11

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie Allergisch oedeem/ angiooedeem (incl. larynxoedeem ¹)	Pruritus Urticaria Huiduitslag	Anafylactische/ anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen		Angstreacties Slaapstoornissen		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo Migraine Duizeligheid Tremor	Par-/dysesthesiën	Hypoesthesie Somnolentie
Oogaandoeningen		Afwijkingen van het zichtvermogen		Oogpijn
Hartaandoeningen		Tachycardie Palpaties		Pijn op de borst (angina pectoris)
Bloedvataandoeningen	Oedeem (incl. Perifeer Oedeem) Vasodilatatie	Hypotensie Syncope		
Ademhalingsstelsel-, borstkas en mediastinumaandoeningen		Bloedneus Neusverstopping		Dyspnoe Longoedeem ²
Maagdarmstelselaandoeningen	Obstipatie	Maagdarm- en buikpijn Misselijkheid Dyspepsie Flatulentie Droge mond	Gingivahyperplasie	Bezoar Dysfagie Darmobstructie Darmzweer Overgeven Insufficiëntie van de onderste slokdarmsfincter
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande toename van		Geelzucht

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 12

Stelsel/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
		leverenzymen		
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem		Toxische epidermale necrose Fotosensitiviteit (allergische reactie) Palpabele purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierkrampen Opzwellen van gewrichten		Opzwellen van gewrichten
Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie Dysurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornissen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onwel voelen	Onspecifieke pijn Rillingen		

¹ = mogelijk met fatale afloop

² = gevallen zijn gemeld bij gebruik als tocolytisch middel tijdens de zwangerschap (zie rubriek 4.6)

Bij dialysepatiënten met maligne hypertensie en hypovolemie kan een duidelijke daling van de bloeddruk optreden als gevolg van vasodilatatie.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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

4.9 Overdosering

Symptomen

De volgende symptomen zijn waargenomen bij ernstige nifedipine-intoxicaties:

misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn tot bewusteloosheid, bloeddrukdaling, hartritmestoornissen (tachycardie, bradycardie), hyperglykemie, metabole acidose, hypoxie, cardiogene shock met longoedeem. Atrioventriculaire geleidingsstoornissen kunnen alleen worden verwacht bij heel hoge doseringen van nifedipine.

Behandeling

Eliminatie van het werkzaam bestanddeel en herstel van een stabiele cardiovasculaire toestand

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 13

hebben prioriteit. Bij orale inname is grondige maagspoeling aangewezen, indien nodig gecombineerd met doorspoelen van de dunne darm.

Vooraf bij intoxicatie met producten met verlengde afgifte (Nifedipine retard Teva) dient de eliminatie zo volledig mogelijk te zijn, ook uit de dunne darm, om de anders onvermijdelijke absorptie van het werkzame bestanddeel te voorkomen.

Omdat nifedipine zich niet laat dialyseren, heeft hemodialyse geen zin, maar is plasmaferese aan te bevelen (hoge plasma-eiwitbinding, relatief klein verdelingsvolume).

Bradycardiën kunnen symptomatisch worden behandeld met β -sympathicomimetica, zoals isoprenaline. Bij levensbedreigende bradycardie kan tijdelijk aanbrengen van een pacemaker gewenst zijn.

Hypotensie ten gevolge van cardiogene shock en arteriële vasodilatatie kan worden behandeld met calcium (door 10-20 ml van een 10% calciumgluconaat oplossing langzaam i.v. toe te dienen en indien nodig te herhalen). Als resultaat kan het serumcalcium de bovengrens van de normaalwaarde bereiken of overschrijden. Wanneer de effecten onvoldoende zijn, kan de behandeling worden voortgezet op geleide van ECG met aanvullende β -sympathicomimetica (bv. 0,2 mg isoprenaline langzaam i.v.; indien nodig als continu infuus met 5 mg/min). Wanneer onvoldoende bloeddrukstijging wordt bereikt met calcium en isoprenaline, worden additioneel vaatvernauwende sympathicomimetica, zoals dopamine of noradrenaline toegediend. De dosering van deze stoffen wordt enkel en alleen bepaald door het bereikte effect.

Aanvullen van het volume dient met zorg te worden uitgevoerd vanwege gevaar voor overbelasting van het hart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Calciumantagonisten. ATC-code: C08CA05

Nifedipine is een calciumantagonist en heeft een spasmolytisch effect op de vaatwand van met name de coronairarteriën, waardoor het zuurstofaanbod aan de hartspier verbetert. Als arteriële vaatverwijder verlaagt nifedipine de perifere weerstand, waardoor de perifere doorbloeding verbetert en de belasting van het hart (afterload) vermindert. Hierdoor is Nifedipine Retard effectief bij angina pectoris en hypertensie.

In een klinische studie werd het effect van Nifedipine retard tabletten met gereguleerde afgifte onderzocht op de cardiovasculaire en cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het primaire eindpunt was de combinatie van beroerte, myocardinfarct incl. plotselinge dood, hartfalen en dood t.g.v. een andere cardiovasculaire oorzaak (composiet eindpunt).

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 14

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, prospectieve onderzoek werd uitgevoerd bij een doorsnee-populatie van patiënten met hypertensie, die naast een bloeddruk van 150/95 mm Hg of hoger of een systolische bloeddruk \geq 160 mm Hg tenminste nog één extra cardiovasculaire risicofactor hadden. In totaal werden 6321 patiënten (55-80 jaar) gedurende 3 tot 4,8 jaar behandeld met Nifedipine retard of een standaard combinatie van diuretica (hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 5 mg). De resultaten laten zien dat Nifedipine retard zowel een vergelijkbaar bloeddrukverlagend effect als een vergelijkbaar primair preventief effect heeft op bovengenoemd gecombineerd eindpunt. Separate analyse van de individuele eindpunten laat geringe verschillen in incidentie zien tussen de groep behandeld met nifedipine resp. met diuretica betreffende beroerte (2,0% versus 2,3%), myocardinfarct (2,9% versus 2,7%) en dood t.g.v. een andere cardiovasculaire aandoening (0,4% versus 0,4%). De incidentie van hartfalen toont een verschil tussen beide behandelingen (0,9% versus 0,3%). Gezien de opzet van de studie kunnen aan de uitkomsten van de separate analyse geen vergaande conclusies worden verbonden. Verder was het aantal gerapporteerde symptomatische bijwerkingen in de groep behandeld met nifedipine hoger dan in de controle groep. Dit kon vooral worden toegeschreven aan een toegenomen incidentie van perifere oedemen. Het aantal ernstige bijwerkingen, alsmede het aantal gerapporteerde metabool gerelateerde bijwerkingen als hypokaliëmie, hyponatriëmie en hyperuremie was in de groep behandeld met nifedipine lager.

In de multicentrische, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde dubbelblinde ACTION-studie met een follow up van 5 jaar bij 7665 patiënten met stabiele angina pectoris en ingesteld op best practice standaardbehandeling werden de effecten van Nifedipine retard versus placebo op klinische eindpunten onderzocht.

Het primaire eindpunt voor effectiviteit (gecombineerd aantallen sterfte door alle oorzaken, acuut myocardinfarct, refractaire angina, nieuw manifesterend hartfalen, invaliderende stroke en perifere revascularisatie) verschilde niet tussen patiënten op Nifedipine retard (n = 3825) of op placebo (n = 3840) (p = 0,54).

Nifedipine retard bleek veilig te zijn omdat het primaire eindpunt voor veiligheid (gecombineerde aantallen sterfte door iedere oorzaak, acuut myocardinfarct en invaliderende beroerte) vergelijkbaar was voor beide behandelingsgroepen (p=0,86).

Nifedipine retard had een positief effect op twee van de drie vooraf gedefinieerde secundaire eindpunten. De gecombineerde aantallen sterfte, majeure cardiovasculaire events, revascularisatie en coronaire angiografie (CAG) was gereduceerd met 11% (p=0,0012). De belangrijkste reden was de geprononceerde reductie in de vraag naar CAG. Er waren 150 stuks minder CAG's als eerste event in de Nifedipine retard groep vergeleken met placebo. Vasculaire events waren gereduceerd met 9% (p=0,027). De belangrijkste reden daarvoor was de gereduceerde vraag naar percutane coronaire interventies en bypass-operaties. In het totaal waren er 89 minder procedures als eerste events in de Nifedipine retard groep vergeleken met placebo. Het resultaat van het derde secundaire eindpunt 'majeure cardiovasculaire events' liet geen verschillen zien tussen de twee behandelingsgroepen (p=0,26).

Pediatrische patiënten

Informatie over de vergelijking van nifedipine met andere antihypertensiva met verschillende formuleringen en in verschillende doseringen is beperkt beschikbaar voor zowel acute hypertensie als

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 15

hypertensie op lange termijn. Het antihypertensieve effect van nifedipine is aangetoond maar doseringsaanbevelingen, veiligheid op lange termijn en invloed op het cardiovasculaire effect zijn niet vastgesteld. Pediatrische formuleringen ontbreken.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie

De galenische formulering van de Nifedipine retard is van dien aard, dat de werkzame stof over een periode van 16 tot 18 uur in een praktisch constante snelheid in de darm wordt afgegeven. Op grond hiervan kan worden volstaan met een éénmaal dagse dosering. Een nagenoeg constante afgiftesnelheid geeft een relatief constante concentratie van werkzame stof in het plasma zonder grote verschillen tussen maximale en minimale spiegels.

De Nifedipine retard Teva tabletten vereisen een zekere aanlooptijd (2-4 uur) voordat de werkzame stof kan ontsnappen uit de tablet.

Verder ondergaat de werkzame stof, zoals bij alle orale toedieningen, een first pass-effect.

Steady-state-concentraties worden reeds na inname van de tweede Nifedipine retard Teva-tablet bereikt.

Grapefruitsap vermindert het first-pass effect op nifedipine bij gelijktijdig gebruik (zie ook rubriek 4.5).

De farmacokinetiek van nifedipine in de vorm van de Nifedipine retard Teva tablet is in het doseringsbereik van 30 mg tot 180 mg lineair.

Op basis van de resultaten van de bioequivalentiestudies kunnen de Nifedipine retard 30 mg en 60 mg Teva tabletten zondermeer als bioequivalent worden beschouwd met het referentieproduct Adalat OROS, zowel nuchter als na een maaltijd.

Aangezien het is aangetoond dat Nifedipine retard Teva tabletten bioequivalent zijn met het nifedipine bevattende product Adalat OROS, zijn de Nifedipine retard Teva tabletten te allen tijde uitwisselbaar met Adalat OROS tabletten.

Distributie

Zowel nifedipine als de metabolieten ervan, zijn in het plasma voor het grootste deel (92-98%) aan eiwitten gebonden.

Biotransformatie

Nifedipine ondergaat een first-pass metabolisme door de lever van 30-40%.

Nifedipine wordt vrijwel geheel (> 90%) gemetaboliseerd; circa 70-80% wordt met de urine uitgescheiden.

De twee belangrijkste metabolieten zijn de pyridine-3-carbonzuur-metaboliet en een 2-hydroxymethyl-pyridine-3-carbonzuur-metaboliet of afhankelijk van de pH hiervan de lactonvorm. De metabolieten zijn farmacologisch inactief en niet toxisch.

Eliminatie

Nifedipine heeft een korte halfwaardetijd van ongeveer 2-4 uur. Na afgifte en absorptie van de laatste dosis neemt de plasmaconcentratie af met dezelfde eliminatiehalfwaardetijd als waargenomen bij orale

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 16

formuleringen.

Bij patiënten met een leverfunctiestoornis is de eliminatiehalfwaardetijd duidelijk verlengd en de totale klaring verlaagd. In ernstige gevallen kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Nifedipine veroorzaakt teratogene effecten bij ratten, muizen en cavia's, waaronder misvorming van vingers en extremiteiten, gespleten gehemelte, gespleten sternum en misvormingen van de ribben. Misvorming van vingers en extremiteiten zijn mogelijk het resultaat van een gecompromiteerde doorbloeding van de baarmoeder, maar zijn ook waargenomen bij dieren die na afloop van de periode van organogenese alleen met nifedipine zijn behandeld.

De toediening van nifedipine was geassocieerd met verschillende toxische effecten op embryo, placenta en foetus, waaronder onvolgroeide foetussen (ratten, muizen, cavia's), kleine placenta's en onderontwikkelde chorion villi (apen), embryonale en foetale sterfte (ratten, muizen, cavia's) en verlengde zwangerschap/verminderde neonatale overleving (ratten; niet geëvalueerd voor andere species). Alle met de teratogene, embryotoxische of foetotoxische effecten in verband gebrachte doses bij dieren waren voor de moeder toxisch en verscheidene keren hoger dan de voor de mens aanbevolen maximale dosis.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

carbomeer, colloidaal siliciumdioxide (E551), hypromellose (E464), lactosemonohydraat, magnesiumstearaat (E572), methacrylzuur copolymeer, macrogol, povidon (E1201), rood ijzeroxide (E172), talk (E553b), titaandioxide (E171)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

**NIFEDIPINE RETARD 30 MG TEVA
NIFEDIPINE RETARD 60 MG TEVA
tabletten met gereguleerde afgifte**

MODULE I : ALGEMENE GEGEVENS
1.3.1 : Productinformatie

Datum : 21 oktober 2016
Bladzijde : 17

Kartonnen vouwdoosje met doordrukstrips bestaande uit: PVC/PVDC en aluminiumfolie.
Nifedipine retard 30 mg en 60 mg Teva is verkrijgbaar als tabletten met gereguleerde afgifte in een verpakking van 28, 30, 60 of 90 tabletten of in eenheidsafleververpakking van 50 stuks.
Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

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

Teva Nederland B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100102 – Nifedipine retard 30 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte
RVG 100104 – Nifedipine retard 60 mg Teva, tabletten met gereguleerde afgifte

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

Datum van de eerste verlening van de vergunning: 04 september 2007
Datum van laatste hernieuwing: 04 september 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken: 4.6 en 4.8: 21 december 2016

1016.5v.RS