

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine CF 5 mg</i> , capsules	RVG 15869	
<i>Nifedipine CF 10 mg</i> , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 1 van 12

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nifedipine CF 5 mg, capsules
Nifedipine CF 10 mg, capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nifedipine CF 5 en 10 mg bevat per capsule 5 mg respectievelijk 10 mg nifedipine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Capsules om oraal in te nemen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

De variant-vorm van angina pectoris (=Prinzmetal angina pectoris). Stabiele angina pectoris, waarbij β -blokkeerders onvoldoende werkzaam of gecontraïndiceerd zijn.

Essentiële hypertensie, waarbij Nifedipine CF 5 en 10 mg als monotherapie kunnen worden toegepast, maar het verdient de voorkeur nifedipine te combineren met een β -receptor-blokkeerder en zo nodig een diureticum.

Primaire of secundaire vormen van Morbus Raynaud. Nifedipine CF 5 en 10 mg kunnen slechts kortdurend worden toegepast.

4.2 Dosering en wijze van toediening

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.

Dosering

De gebruikelijke dosering bij behandeling van angina pectoris bedraagt drie- tot viermaal daags 1 capsule à 10 mg (= 30 - 40 mg per dag). Indien noodzakelijk kan deze dosering individueel en stapsgewijs worden verhoogd tot maximaal zesmaal daags twee capsules à 10 mg (= 120 mg per dag).

Bij essentiële hypertensie bedraagt de gebruikelijke onderhoudsdosering driemaal daags één tot twee capsules à 10 mg (= 30 - 60 mg per dag).

De behandeling van Morbus Raynaud met Nifedipine CF 5 of 10 mg is voor de gevallen waarbij - in vergelijking met de tabletten - een snellere werking of een acute, kortdurende behandeling gewenst is. Er wordt aanbevolen met één capsule à 5 mg te beginnen. De dosering is maximaal driemaal daags één capsule à 10 mg (= 30 mg). Eventueel kunnen twee capsules per keer worden gegeven.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 2 van 12

Met de 5 mg capsules is zowel een lage initiële, als ook een getitreerde dosering mogelijk, waardoor tegemoet kan worden gekomen aan de individuele behoeften van de patiënt.
Bij verminderde leverfunctie kan dosisreductie noodzakelijk zijn.

Bij doses van twee capsules à 10 mg per keer (= 20 mg) moet het interval tussen de doses minimaal twee uur bedragen.

Wijze van toediening

De Nifedipine CF 5 en 10 mg, capsules moeten zonder stuk bijten, met vloeistof worden doorgeslikt.

4.3 Contra-indicaties

Nifedipine CF mag niet worden gebruikt:

- Bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Bij hypotensie
- In geval van cardiovasculaire shock
- Bij een instabiele angina pectoris en binnen de eerste 4 weken na een acuut myocardinfarct
- In combinatie met rifampicine omdat er geen efficiënte nifedipineplasmaspiegels bereikt kunnen worden vanwege enzyminductie (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Behandeling met nifedipine, directe afgifte, kan een sterke bloeddrukdaling induceren met reflex tachycardie, wat kan leiden tot cardiovasculaire complicaties.

Zoals met andere vasoactieve verbindingen, treedt met directe afgifte nifedipinepreparaten zeer zelden angina pectoris op (zoals gebleken is uit spontane meldingen), vooral aan het begin van de behandeling. Resultaten uit klinisch onderzoek bevestigen dat aanvallen van een angina pectoris soms voorkomen.

Wanneer dit het geval is, dient de behandelend arts hiervan onmiddellijk in kennis te worden gesteld en de behandeling met nifedipine te worden gestaakt.

Bij patiënten die aan angina pectoris leiden, kan een toename in de frequentie, duur en ernst van angina pectoris-aanvallen optreden, vooral in het begin van de behandeling.

In geïsoleerde gevallen is het optreden van myocardinfarct beschreven. Het was hierbij echter niet mogelijk om dit van het natuurlijk beloop van de onderliggende ziekte te onderscheiden.

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 outflowtraject bij wie een toename van de gradiënt kan optreden;
- patiënten met een rechts 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. Vanwege de snelle opname van

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 3 van 12

nifedipine uit de Nifedipine CF capsules moet het begin van de behandeling met Nifedipine CF capsules met extra zorg worden omgeven.

Nifedipine dient niet tijdens de zwangerschap gebruikt te worden, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met nifedipine vereist. Nifedipine dient te worden voorbehouden voor vrouwen met ernstige hypertensie die niet reageren op standaard therapie (zie rubriek 4.6).

Nifedipine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de periode van borstvoeding, omdat van nifedipine bekend is dat het bij de mens in de moedermelk wordt uitgescheiden en de effecten van orale absorptie van kleine hoeveelheden nifedipine niet bekend zijn (zie rubriek 4.6).

Nauwgezette controle van de bloeddruk moet uitgevoerd worden, ook bij toediening van nifedipine met intraveneus magnesiumsulfaat vanwege het mogelijk optreden van zeer sterke bloeddrukdaling die zowel de moeder als het kind zou kunnen schaden.

Bij patiënten met verminderde leverfunctie is zorgvuldige controle en, in ernstige gevallen, een dosisreductie noodzakelijk.

Nifedipine wordt door het cytochroom P450 3A4 enzymstelsel gemetaboliseerd. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit enzym remmen of induceren, kunnen daardoor het First-pass-metabolisme of de eliminatie van nifedipine wijzigen (zie rubriek 4.5).

Geneesmiddelen die remmers van het cytochroom P450 3A4 systeem zijn, en daardoor kunnen leiden tot verhoogde plasmaconcentraties van nifedipine, zijn bijvoorbeeld:

- macrolide antibiotica (zoals erytromycine),
- anti-HIV proteaseremmers (zoals ritonavir),
- azol-antimycotica (zoals ketoconazol),
- de antidepressiva nefazodon en fluoxetine,
- quinupristin/dalfopristin,
- valproïnezuur,
- cimetidine.

Bij gelijktijdige toediening met deze geneesmiddelen, dient de bloeddruk gecontroleerd te worden en zo nodig moet een verlaging van de nifedipine-dosis overwogen worden.

Voor gebruik bij bijzondere populaties zie rubriek 4.2.

Hulpstoffen:

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per capsule, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Geneesmiddelen die nifedipine beïnvloeden:

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 3A4 enzymstelsel, dat in de darmmucosa en de lever aanwezig is. Geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze dit enzym remmen of stimuleren kunnen daardoor het first-pass effect (na orale toediening) of de eliminatie van nifedipine veranderen (zie rubriek 4.4).

Zowel de mate, als de duur, van de interacties moeten in overweging genomen worden bij het toedienen

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 4 van 12

van nifedipine samen met de volgende geneesmiddelen:

Rifampicine

Rifampicine geeft een sterke inductie van het CYP450 3A4 enzymstelsel. Bij gelijktijdige toediening met rifampicine wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine duidelijk verlaagd en daarmee de werkzaamheid verminderd. Gelijktijdig gebruik van nifedipine met rifampicine is daarom gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).

Bij gelijktijdige toediening met de volgende zwakke tot matige remmers van het cytochroom P450 3A4-systeem moet de bloeddruk gecontroleerd worden en, indien nodig, dosisverlaging van nifedipine overwogen worden (zie rubriek 4.2).

Macrolide antibiotica (zoals erytromycine)

Er is geen onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en macrolide antibiotica. Van bepaalde macrolide-antibiotica is bekend dat zij het cytochroom P450 3A4 gemedieerde metabolisme van andere geneesmiddelen remmen. Daarom kan de mogelijkheid van een nifedipineplasmaconcentratietoename bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Azitromycine, hoewel structureel verwant aan de klasse van macrolide antibiotica, is uitgezonderd van CYP3A4-remming.

Anti-HIV proteaseremmers (zoals ritonavir)

Er is nog geen klinisch onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en bepaalde anti-HIV proteaseremmers. Het is bekend dat geneesmiddelen van deze klasse het cytochroom P450 3A4 systeem remmen. Bovendien is aangetoond dat geneesmiddelen van deze klasse *in vitro* het via CYP450 3A4 verlopende metabolisme van nifedipine remmen. Indien deze stoffen samen met nifedipine worden toegediend, kan een substantiële verhoging van de biologische beschikbaarheid van nifedipine, vanwege een verminderd first-pass metabolisme en verminderde eliminatie, niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Azol-antimycotica (zoals ketoconazol)

Er is geen formele interactiestudie gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en bepaalde azol-antimycotica. Het is bekend dat geneesmiddelen van deze klasse het cytochroom P450 3A4 systeem remmen. Bij gelijktijdige orale inname met nifedipine, kan een substantiële verhoging van de biologische beschikbaarheid van nifedipine, vanwege een verminderd first-pass metabolisme niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Fluoxetine

Er is geen klinisch onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en fluoxetine. Het is aangetoond dat fluoxetine *in vitro* het via CYP450 3A4 verlopende metabolisme van nifedipine remt. Daarom kan een toename van nifedipineplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Nefazodon

Er is geen klinisch onderzoek gedaan naar een mogelijke interactie tussen nifedipine en nefazodon. Het is bekend dat nefazodon het via CYP450 3A4 verlopende metabolisme van andere geneesmiddelen remt. Daarom kan een toename van nifedipineplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen niet uitgesloten worden (zie rubriek 4.4).

Quinupristin/dalfopristin

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 5 van 12

Gelijktijdige toediening van quinupristin/dalfopristin en nifedipine kan leiden tot verhoogde nifedipine-plasmaconcentraties (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

Door remming van cytochroom P450 3A4 verhoogt cimetidine de plasmaconcentratie van nifedipine en kan het antihypertensieve effect van nifedipine worden versterkt. Hiermee moet bij de behandeling van hypertensie rekening worden gehouden (zie rubriek 4.4).

Verdere studies

Cisapride

Gelijktijdige toediening van cisapride en nifedipine kan leiden tot verhoogde nifedipineplasmaconcentraties.

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

Fenytoïne induceert het cytochroom P450 3A4 systeem. Bij gelijktijdige toediening met fenytoïne wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine verlaagd en daarmee de werkzaamheid verminderd. Als beide geneesmiddelen gelijktijdig toegediend worden, moet de klinische reactie op nifedipine gevolgd worden en, indien nodig, een verhoging van de nifedipinedosering overwogen worden. Indien tijdens gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen de nifedipinedosis wordt verhoogd, moet een verlaging van de nifedipinedosis overwogen worden als de behandeling met fenytoïne gestopt wordt.

Er zijn geen formele studies uitgevoerd om de mogelijke interactie tussen nifedipine en carbamazepine of fenobarbital te onderzoeken. Omdat is aangetoond dat beide geneesmiddelen de plasmaconcentraties van de structureel verwante calciumkanaal blokker nimodipine verlagen door enzyminductie, kan een afname van de nifedipineplasmaconcentraties en dus ook een afname van de werkzaamheid niet uitgesloten worden.

Effecten van nifedipine op andere geneesmiddelen:

Bloeddrukverlagende geneesmiddelen

Nifedipine kan de bloeddrukverlagende werking van gelijktijdig toegediende antihypertensiva verhogen, zoals van:

- diuretica
- β -blokkers
- ACE-remmers
- Angiotensine 1 (AT-1) receptorantagonisten
- andere calciumantagonisten
- α -blokkers
- PDE-5-remmers
- A-methyl dopa

Als nifedipine gelijktijdig wordt toegediend met β -blokkers, moet de patiënt zorgvuldig gevolgd worden omdat ook bekend is dat verergering van decompensatio cordis in geïsoleerde gevallen kan optreden.

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 6 van 12

Bij high-risk patiënten (bijvoorbeeld na een hartinfarct) kan de combinatie van nifedipine met een β -blokkeerder aanleiding geven tot decompensatio cordis, hypotensie of myocardinfarct.

Digoxine

De gelijktijdige toediening van nifedipine en digoxine kan resulteren in verlaagde digoxineklaring met als gevolg verhoging van de digoxineplasmaconcentraties. De patiënt moet daarom als voorzorgsmaatregel gecontroleerd worden op symptomen van digoxineoverdosering en, indien nodig, moet de glycosidedosering verlaagd worden, rekening houdend met de digoxineplasmaconcentraties.

Kinidine

Als nifedipine en kinidine gelijktijdig werden toegediend, werd een verlaging van kinidine-, of na stoppen met nifedipine, een aanmerkelijke toename van de kinidineplasmaconcentraties waargenomen in individuele gevallen. Daarom worden, bij gelijktijdige toediening of het staken van nifedipine, controle van de kinidineplasmaconcentratie en, indien nodig, aanpassing van de kinidinedosis aanbevolen. Sommige auteurs meldden verhoogde nifedipineplasmaconcentraties bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen, terwijl anderen geen verandering in de farmacokinetiek van nifedipine waarnamen.

Indien kinidine wordt toegevoegd aan een bestaande therapie met nifedipine, dient de bloeddruk nauwkeurig te worden bewaakt. Zo nodig dient de nifedipinedosis te worden verlaagd.

Tacrolimus

Van tacrolimus is aangetoond dat metabolisatie via cytochroom P450 3A4 verloopt. Recent 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 dienen de tacrolimusplasmaconcentraties te worden gevolgd en, indien nodig, een verlaging van de tacrolimusdosis te worden overwogen.

Interacties met voedsel:

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt het cytochroom P450 3A4 enzymstelsel. Gelijktijdig gebruik van nifedipine met grapefruitsap heeft zo een verhoogde plasmaconcentratie en verlengde werking van nifedipine tot gevolg vanwege een verminderd first-pass metabolisme of verlaagde eliminatie. Hierdoor kan de bloeddrukverlagende werking worden versterkt. Bij regelmatig drinken van grapefruitsap kan dit effect nog tenminste drie dagen aanhouden na de laatste nuttiging van grapefruitsap.

Inname van grapefruit/grapefruitsap tijdens een behandeling met nifedipine wordt afgeraden.

Andere vormen van interactie:

Nifedipine kan aanleiding geven tot vals-verhoogde spectrofotometrische waarden van vanillylamandelzuur in de urine. De HPLC-bepaling wordt hier echter niet door beïnvloed.

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

Er bestaat geen incompatibiliteit tussen nifedipine en anticoagulantie of trombocytenaggregatieremmers.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 7 van 12

Zwangerschap

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

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies bij zwangere vrouwen uitgevoerd. De beschikbare gegevens zijn onvoldoende om bijwerkingen op de foetus en de pasgeborene uit te sluiten.

In onderzoek bij dieren is embryotoxiciteit, fetotoxiciteit en teratogeniteit aangetoond (zie rubriek 5.3).

Uit de klinisch beschikbare gegevens is geen specifiek prenataal risico gebleken. Een toename in perinatale asfyxie, keizersneden alsmede prematuriteit en intrauterine groeivertraging zijn echter gerapporteerd. Het is niet bekend of deze meldingen te wijten zijn aan de onderliggende hypertensie, haar behandeling of aan een specifiek geneesmiddeffect.

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. Bij formuleringen met directe afgifte wordt geadviseerd het geven van borstvoeding of kolven uit te stellen 3 tot 4 uur na inname van nifedipine om de blootstelling van de zuigeling aan nifedipine te verlagen (zie rubriek 4.4).

Vruchtbaarheid

In enkele gevallen van *in-vitro* fertilisatie zijn calciumantagonisten als nifedipine geassocieerd met reversibele biochemische veranderingen in de kopjes van de spermatozoën waardoor verminderde spermafunctie optreedt.

Bij mannen die bij herhaling niet in staat bleken om bij *in-vitro* fertilisatie een eikel te bevruchten, en bij wie geen andere verklaring gevonden kan worden, moeten calciumantagonisten als nifedipine als mogelijke oorzaak in beschouwing worden genomen.

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

Reacties op het geneesmiddel, die in intensiteit inter-individueel kunnen variëren, kunnen de rijvaardigheid of het vermogen om machines te bedienen nadelig beïnvloeden (zie rubriek 4.8). Dit geldt in versterkte mate bij het begin van de behandeling, bij verandering van medicatie en bij gelijktijdig gebruik van alcohol.

4.8 Bijwerkingen

Hieronder zijn de bijwerkingen (adverse drug reactions) weergegeven afkomstig uit placebo-gecontroleerde 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 nifedipine bevattende producten worden aangegeven in onderstaande tabel. Binnen elke frequentiegroep zijn bijwerkingen gerangschikt op volgorde van

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 8 van 12

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".

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose Leukopenie	
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie Allergisch oedeem/ angio-oedeem (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		Vissusstoornissen		Oogpijn	
Hartaandoeningen		Tachycardie Palpataties		Pijn op de borst (angina pectoris)	
Bloedvataandoeningen	Oedeem (inclusief perifeer oedeem) Vasodilatatie	Hypotensie Syncope			
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neusbloeding Neusverstopping		Dyspneu Longoedeem ²	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Obstipatie	Maagdarm- en buikpijn Misselijkheid Dyspepsie Flatulentie Droge mond	Gingivahyperplasie	Braken Insufficiëntie van de onderste slokdarmsfincter	
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande toename van leverenzymen		Geelzucht	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem		Toxische epidermale necrose Fotosensitiviteit (allergische reactie) Palpabele purpura	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		Spierkrampen Gewrichtszwelling		Artralgie Myalgie	
Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 9 van 12

Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie Dysurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onwel voelen	Niet-specifieke pijn Rillingen		

¹ = kan levensbedreigend zijn

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

De volgende bijwerkingen kunnen optreden, vooral in het begin van de behandeling: hoofdpijn, roodkleuring van gezicht en huid en warmtegevoel.

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

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Symptomen:

De volgende symptomen zijn waargenomen bij gevallen van ernstige nifedipine-intoxicaties: Verminderd bewustzijn tot bewusteloosheid, bloeddruk daling, hartritmestoornissen (tachycardie, bradycardie), hyperglykemie, metabole acidose, hypoxie, cardiogene shock met longoedeem.

Behandeling:

Met betrekking tot de behandeling hebben eliminatie van nifedipine en herstel van een stabiele cardiovasculaire toestand prioriteit.

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

In geval van nifedipine intoxicatie moet de eliminatie zo volledig mogelijk zijn, inclusief eliminatie uit de dunne darm om absorptie van de werkzame stof te voorkomen.

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

Bradycardieën kunnen symptomatisch worden behandeld met β -sympathicomimetica. Bij levensbedreigende bradycardie kan tijdelijk aanbrengen van een pacemaker aanbevolen zijn.

Hypotensie ten gevolge van cardiogene shock en arteriële vasodilatatie kan worden behandeld met calcium (10-20 ml calciumgluconaat 10% langzaam i.v. toe te dienen en indien nodig herhalen). Als resultaat kan het serum-calcium de bovengrens van de normaalwaarde bereiken of overschrijden. Wanneer de effecten onvoldoende zijn, kan de behandeling worden voortgezet op geleide van het ECG met aanvullende β -sympathicomimetica (bijvoorbeeld 0,2 mg isoprenaline langzaam i.v.; indien nodig als continu infuus met 5 μ g/min). Wanneer onvoldoende bloeddrukstijging wordt bereikt met calcium en

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Nifedipine CF 5 mg , capsules	RVG 15869	
Nifedipine CF 10 mg , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 10 van 12

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 het 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 spasmodisch 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 zijn Nifedipine CF 5 en 10 mg effectief bij angina pectoris en hypertensie. Tevens is Nifedipine CF 5 en 10 mg werkzaam bij Morbus Raynaud.

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 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 eigenschappen

Nifedipine wordt na orale toediening nagenoeg volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt bij toepassing van de capsules bereikt na 0,5-2,2 uur. De biologische beschikbaarheid voor de capsules bedraagt circa 56%.

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

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

De eliminatiehalfwaardetijd voor de capsules is 2-3 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glycerol, natriumsaccharinaat, macrogol 400, DL-menthol, gelatine, gezuiverd water, titaandioxide (E

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine CF 5 mg</i> , capsules	RVG 15869	
<i>Nifedipine CF 10 mg</i> , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 11 van 12

171), ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

De uiterste gebruiksdatum is op de verpakking vermeld met "Niet te gebruiken na" en op de strip achter de letters "Exp".

Nifedipine CF 5 en 10 mg hebben een houdbaarheidstermijn van 3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C, in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht. Nifedipine is, vooral in opgeloste toestand, zeer gevoelig voor licht. In de capsule, waarin het wordt afgeleverd, is nifedipine evenwel tegen de invloed van licht beschermd en daardoor stabiel. De inwerking van direct zonlicht moet evenwel worden voorkomen en de capsules mogen slechts voor het innemen uit de verpakking worden genomen.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De capsules zijn in blisterverpakkingen van aluminium- en PVC/PVDC-folie verpakt. De blisterverpakkingen worden samen met de bijsluiters verpakt in vouwdozen.

Verpakking met 20 capsules
 Verpakking met 50 capsules
 Verpakking met 90 capsules
 Verpakking met 100 capsules

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Centrafarm B.V.
 Van de Reijtsstraat 31-E
 4814 NE Breda
 Nederland

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

RVG 15869: Nifedipine CF 5 mg, capsules
 RVG 15870: Nifedipine CF 10 mg, capsules

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

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine CF 5 mg</i> , capsules	RVG 15869	
<i>Nifedipine CF 10 mg</i> , capsules	RVG 15870	
5 resp. 10 mg nifedipine per capsule		
1.3.1.1 Summary of Product Characteristics		1.3.1.1 / 12 van 12

Datum van eerste verlening van de vergunning: 24 februari 1995.

Datum van hernieuwing van de vergunning: 24 februari 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 22 juni 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 2021-06	Authorisation	Disk: NB/081036&37	Rev. 5.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	------------------------------	-----------------	---------------------