

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine retard CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 16385	
<i>Nifedipine retard CF 20 mg</i> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 1 van 12</b>

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nifedipine retard CF 10 mg, tabletten  
Nifedipine retard CF 20 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Nifedipine retard CF 10 mg, tabletten en Nifedipine retard CF 20 mg, tabletten bevatten per tablet 10 mg respectievelijk 20 mg nifedipine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Essentiële hypertensie, waarbij Nifedipine retard CF 10/20 mg, tabletten als monotherapie kunnen worden toegepast, maar het verdient de voorkeur nifedipine te combineren met een  $\beta$ -receptor-blokkeerder en zo nodig een diureticum.  
Primaire of secundaire vormen van Morbus Raynaud.

### 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

Essentiële hypertensie:

De gebruikelijke onderhoudsdosering bedraagt tweemaal daags één of twee tabletten Nifedipine retard CF 20 mg (= 40 - 80 mg per dag).

Ziekte en syndroom van Raynaud:

De gebruikelijke aanvangsdosering is tweemaal daags één tablet Nifedipine retard CF 10 mg (= 20 mg per dag). De gebruikelijke onderhoudsdosering is tweemaal daags één tablet Nifedipine retard CF 20 mg (= 40 mg per dag). Deze dosering kan, indien nodig, worden verhoogd tot tweemaal daags twee tabletten Nifedipine retard CF 20 mg (= 80 mg per dag).

Nifedipine retard CF 10 mg (tablet à 10 mg) maakt zowel een lagere als een getitreerde dosering mogelijk, waardoor voorzien kan worden in de individuele behoefte van de patiënt. Bij verminderde leverfunctie kan dosisreductie noodzakelijk zijn.

Het aanbevolen interval tussen de beide dagelijkse doses bedraagt 12 uur en mag bij een dosis van 40 mg per keer (= 2 tabletten Nifedipine retard CF 20 mg) niet minder zijn dan 4 uur.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Nifedipine retard CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 16385	
<b>Nifedipine retard CF 20 mg</b> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 2 van 12</b>

#### Wijze van toediening

De tabletten moeten onafhankelijk van de maaltijd worden ingenomen (2 uur voor of na de maaltijd).

De tabletten Nifedipine retard CF 10/20 mg mogen niet worden gebroken, omdat daardoor de omhulling beschadigd wordt waardoor de bescherming tegen licht verloren gaat.

De tabletten dienen ongekauwd met vloeistof te worden ingenomen.

#### **4.3 Contra-indicaties**

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen).
- Hypotensie
- Cardiovasculaire shock
- Nifedipine retard CF mag niet worden gebruikt door patiënten met een Kock pouch (ileostomie na proctocolectomie)
- Gebruik van rifampicine omdat er geen efficiënte nifedipineplasmaspiegels bereikt kunnen worden vanwege enzyminductie (zie rubriek 4.5)

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

In uitzonderingsgevallen kan nifedipine aanleiding geven tot ernstige angina pectoris-achtige klachten, 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 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. De behandeling met Nifedipine retard CF 10/20 mg moet worden begonnen met de lage dosering, zoals aangegeven in de rubriek 4.2 "Dosering en wijze van toediening"

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.

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Nifedipine retard CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 16385	
<b>Nifedipine retard CF 20 mg</b> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 3 van 12</b>

Aangezien bij patiënten met een bestaande, ernstige, gastro-intestinale vernauwing symptomen van obstructie kunnen optreden, dient nifedipine retard met voorzichtigheid aan deze patiënten te worden voorgeschreven. 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 zonder voorgeschiedenis van gastro-intestinale aandoeningen.

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

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.

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

Voor gebruik bij bijzondere populaties zie rubriek 4.2.

#### 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 van nifedipine samen met de volgende geneesmiddelen:

##### Rifampicine

Rifampicine geeft een sterke inductie van het CYP450 3A4 enzymstelsel. Bij gelijktijdige toediening

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Nifedipine retard CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 16385	
<b>Nifedipine retard CF 20 mg</b> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 4 van 12</b>

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**

Gelijktijdige toediening van quinupristin/dalfopristin en nifedipine kan leiden tot verhoogde nifedipineplasmaconcentraties (zie rubriek 4.4).

#### **Valproïnezuur**

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Nifedipine retard CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 16385	
<b>Nifedipine retard CF 20 mg</b> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 5 van 12</b>

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
- $\beta$ -blokkers
- ACE-remmers
- Angiotensine 1 (AT-1) receptor-antagonisten
- andere calciumantagonisten
- $\alpha$ -blokkers
- PDE-5-remmers
- A-methyldopa

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

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

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine retard CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 16385	
<i>Nifedipine retard CF 20 mg</i> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 6 van 12</b>

### 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 saturerend effect optreden en een pre-existente hypokaliëmie worden versterkt.

Er bestaat geen incompatibiliteit tussen nifedipine en anticoagulantia of trombocytenuitremmers.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### 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).

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Nifedipine retard CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 16385	
<b>Nifedipine retard CF 20 mg</b> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 7 van 12</b>

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, keizersnedes 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 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".

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine retard CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 16385	
<i>Nifedipine retard CF 20 mg</i> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 8 van 12</b>

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie Allergisch oedeem/ angio-oedeem (incl. larynxoedeem <sup>1</sup> )	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 Palpitaties		Pijn op de borst (angina pectoris)
Bloedvataandoeningen	Oedeem (inclusief perifeer oedeem) Vasodilatatie	Hypotensie Syncope		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neusbloeding Neusverstopping		Dyspneu Longoedeem <sup>2</sup>
Maagdarmsstelselaandoeningen	Obstipatie	Maagdarm- en buikpijn Misselijkheid Dyspepsie Flatulentie Droge mond	Gingivahyperplasie	Bezoar Dysfagie Darmobstructie Darmzweer 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		Spiërkrampen Gewrichtszwelling		Artralgie Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie Dysurie		

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------



Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<b>Nifedipine retard CF 10 mg</b> , tabletten	RVG 16385	
<b>Nifedipine retard CF 20 mg</b> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 9 van 12</b>

Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornis		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onwel voelen	Niet-specifieke pijn Rillingen		

<sup>1</sup> = kan levensbedreigend zijn

<sup>2</sup> = 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.

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

#### 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](http://www.lareb.nl)).

## 4.9 Overdosering

### Symptomen:

De volgende symptomen zijn waargenomen bij gevallen van ernstige nifedipine-intoxicaties: Verminderd bewustzijn tot bewusteloosheid, bloeddrukdaling, 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 aan te raden, indien nodig gecombineerd met doorspoelen van de dunne darm.

Vooral bij intoxicatie met producten met gereguleerde afgifte (Nifedipine retard CF 10/20 mg) dient de eliminatie zo volledig mogelijk te zijn, ook uit de dunne darm, om de anders onvermijdelijke absorptie van het werkzaam bestanddeel 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  $\beta$ -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  $\beta$ -sympathicomimetica (bijvoorbeeld 0,2 mg isoprenaline langzaam i.v.; indien nodig als continu infuus met 5  $\mu$ g/min). Wanneer onvoldoende bloeddrukstijging wordt bereikt met calcium en

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine retard CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 16385	
<i>Nifedipine retard CF 20 mg</i> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 10 van 12</b>

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: calciumantagonist, ATC-code: C02DE02

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 heeft nifedipine een anti-angineus effect. Nifedipine retard CF 10/20 mg zijn werkzaam bij hypertensie en de ziekte van Raynaud.

Pediatrie 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. Pediatrie formuleringen ontbreken.

### 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nifedipine wordt na orale toediening nagenoeg volledig geabsorbeerd. De maximale plasmaconcentratie wordt bij toepassing van de tabletten bereikt na 1,6-4,2 uur. De biologische beschikbaarheid voor de tabletten bedraagt circa 52%.

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 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 schijnbare eliminatiehalfwaardetijd voor de tabletten is 6-11 uur.

Ten gevolge van het vertraagd vrijkomen van de werkzame stof uit de tabletten Nifedipine retard CF 10/20 mg kan worden volstaan met tweemaal daags doseren.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine retard CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 16385	
<i>Nifedipine retard CF 20 mg</i> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 11 van 12</b>

Lactose, macrogol 6000, magnesiumstearaat (E470b), maïszetmeel, voorverstijfseld zetmeel (geldt alleen voor Nifedipine retard CF 10 mg, tabletten), polysorbaat 80 (Tween 80), talk (E553b), hydroxypropylmethylcellulose (E464), microkristallijne cellulose (E460), titaandioxide (E171), ijzeroxide (E172).

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

## 6.3 Houdbaarheid

De houdbaarheidsdatum is op de verpakking weergegeven met "Niet te gebruiken na" en op de doordrukstrip met "Exp.".

De bewaartermijn van de blisterverpakking is 3 jaar.

De bewaartermijn van de tablettenflacon is 3 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht en vocht.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

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

Verpakking met 20, 30, 50, 60, 90 of 100 tabletten. Of in PP/PE tablettenflacon: 250 of 1000 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 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 Reijtstraat 31-E  
4814 NE Breda  
Nederland

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

RVG 16385: Nifedipine retard CF 10 mg, tabletten

RVG 15976: Nifedipine retard CF 20 mg, tabletten

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 januari 1995

Datum van hernieuwing van de vergunning: 25 januari 2015

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved</b> MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		<b>Module 1</b> Administrative information and prescribing information
<i>Nifedipine retard CF 10 mg</i> , tabletten	RVG 16385	
<i>Nifedipine retard CF 20 mg</i> , tabletten	RVG 15976	
10 resp.20 mg nifedipine per tablet		
<b>1.3.1.1 Summary of Product Characteristics</b>		<b>1.3.1.1 / 12 van 12</b>

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 27 juli 2021

Department of Regulatory Affairs	<b>Date:</b> 2021-07	<b>Authorisation</b>	<b>Disk:</b> NB/050411	<b>Rev.</b> 8.1	<b>Approved MEB</b>
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------