

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cordipin XL 40 mg tablety s řízeným uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta s řízeným uvolňováním obsahuje nifedipinum 40 mg.

Pomocná látka se známým účinkem:

- laktosa (30 mg v jedné tabletě)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s řízeným uvolňováním

Popis tablety: červenohnědé kulaté bikonvexní potahované tablety

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1. Terapeutické indikace

- léčba hypertenze
- profylaxe stabilní námahové anginy pectoris
- profylaxe vazospastické anginy pectoris

Přípravek je určený pro léčbu dospělých pacientů.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Se zřetelem na stupeň nemoci a terapeutickou odezvu má být léčba individuální. Doporučená dávka při léčbě hypertenze a anginy pectoris je 40 mg nifedipinu (tj. jedna tableta s řízeným uvolňováním přípravku Cordipin XL). Tato dávka se při nedostatečném klinickém účinku může zvýšit na 80 mg nifedipinu (tj. dvě tablety přípravku Cordipin XL), v jedné dávce (ráno) nebo ve dvou dílčích dávkách (ráno a večer) denně.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater je nutné pečlivé sledování a v závažných případech snížení dávky.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchami funkce ledvin není nutná úprava dávkování.

Starší pacienti

U pacientů starších 70 let je nutná zvýšená opatrnost, není nutná úprava dávkování.

Způsob podání

Tablety přípravku Cordipin XL se užívají po jídle, polykají se celé, zapíjí se sklenicí vody a nesmí se lámat nebo kousat.

4.3. Kontraindikace

Přípravek Cordipin XL je kontraindikován

- při hypersenzitivitě na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- při kardiogenním šoku
- při těžké aortální stenóze
- při nestabilní angině pectoris
- při porfyrii
- během prvních 4 týdnů po akutním infarktu myokardu
- při souběžné léčbě rifampicinem, protože v důsledku indukce enzymů není dosaženo účinné plazmatické hladiny nifedipinu (viz bod 4.5)

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Opatrnost je nutná u pacientů s velmi nízkým krevním tlakem (těžká hypotenze se systolickým tlakem nižším než 90 mmHg) a v případě zjevného srdečního selhání.

Na začátku léčby nifedipinem, a zvláště při souběžném užití betablokátorů se může vyskytnout hypotenze. Pacienty je nutné pečlivě sledovat. Souběžná léčba nifedipinem a betablokatory, zejména na počátku léčby, může někdy vést k srdeční insuficienci.

Poměr rizika ku prospěchu léčby je třeba pečlivě zvážit u pacientů s hypertrofickou obstrukční kardiomyopatií, diabetem mellitem, těžkou jaterní poruchou, těžkou plicní hypertenzí a hypotenzí. Tyto pacienty je třeba během léčby, a to zejména při zahájení léčby, pečlivě sledovat.

U pacientů s těžkým srdečním onemocněním může dojít ke zhoršení ischemie (častější záchvaty anginy pectoris) z důvodu reflexní tachykardie.

Nifedipin je metabolizován systémem cytochromu P450 3A4. Proto léčivé přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují tento enzymatický systém, mohou změnit metabolismus prvního průchodu (first-pass) nebo eliminaci nifedipinu (viz bod 4.5).

Plazmatické hladiny nifedipinu mohou být zvýšeny následujícími léčivými přípravky, které jsou známy jako inhibitory enzymatického systému P450 3A4:

- makrolidová antibiotika (např. erytromycin)
- inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)
- azolová antimykotika (např. ketokonazol)
- antidepressiva nefazodon a fluoxetin
- chinupristin / dalfopristin
- kyselina valproová
- cimetidin

Pokud se přípravek Cordipin XL používá souběžně s některým z těchto léků, je třeba monitorovat krevní tlak a v případě potřeby zvážit snížení dávky nifedipinu.

Nifedipin může způsobit trombocytopenii a prodloužit čas krvácení, což obvykle není klinicky významné.

Užívání nifedipinu může ovlivnit některé laboratorní hodnoty (alkalickou fosfatázu, SGOT, SGPT, LDH). Tyto změny nejsou nutně vázané na klinické symptomy, i když jsou známy případy cholestázy

nebo ikteru.

Přípravek Cordipin XL obsahuje laktosu

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léčivé přípravky ovlivňující nifedipin

Nifedipin je metabolizován prostřednictvím systému cytochromu P450 3A4, který je lokalizovaný ve střevní mukóze a v játrech. Proto souběžné užívání léčivých přípravků, které indukují nebo inhibují tento systém, může mít vliv na metabolismus prvního průchodu (po perorálním podání) nebo na eliminaci nifedipinu (viz bod 4.4).

Pokud se přípravek Cordipin XL používá souběžně s níže uvedenými léčivými přípravky, je třeba vzít v úvahu rozsah i trvání interakcí.

Léčivé přípravky, které inhibují systém cytochromu P450 3A4

Pokud se nifedipin a následující léčivé látky, známé jako slabé nebo středně silné inhibitory tohoto enzymatického systému, používají souběžně, má být sledován krevní tlak a v případě potřeby má být upravena dávka nifedipinu (viz bod 4.2).

Makrolidová antibiotika (např. erythromycin)

Nebyly provedeny žádné studie interakcí mezi nifedipinem a makrolidovými antibiotiky. Je však známo, že určitá makrolidová antibiotika inhibují systém cytochromu P450 3A4. Z toho důvodu nelze při souběžném užívání nifedipinu a těchto makrolidových antibiotik vyloučit zvýšení plazmatických koncentrací nifedipinu (viz bod 4.4).

Azithromycin, ačkoli je strukturně blízký třídě makrolidových antibiotik, není inhibitorem cytochromu P450 3A4.

Inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)

Nebyly provedeny žádné konkrétní studie, které by hodnotily interakce mezi nifedipinem a běžnými inhibitory HIV proteázy. Inhibitory proteázy jsou známy jako inhibitory systému cytochromu P450 3A4. Kromě toho bylo prokázáno, že léčiva této třídy *in vitro* inhibují metabolismus nifedipinu zprostředkovaný cytochromem P450 3A4. Z toho důvodu nelze při souběžném užití inhibitoru HIV proteázy s nifedipinem vyloučit zvýšení plazmatických koncentrací nifedipinu v důsledku jeho sníženého metabolismu při prvním průchodu játry a snížené eliminace (viz bod 4.4).

Azolová antimykotika (např. ketokonazol)

Studie, které by hodnotily interakce mezi nifedipinem a azolovými antimykotiky nebyly provedeny. Léky tohoto typu jsou účinné inhibitory systému cytochromu P450 3A4. Proto nelze vyloučit možnost zvýšení systémové biologické dostupnosti nifedipinu v důsledku sníženého metabolismu prvního průchodu, pokud jsou obě léčiva užívána orálně (viz bod 4.4).

Fluoxetin

Studie klinických interakcí mezi nifedipinem a fluoxetinem nebyly provedeny. Bylo však prokázáno, že fluoxetin *in vitro* inhibuje metabolismus nifedipinu zprostředkovaný cytochromem P450 3A4. Proto nelze vyloučit možnost zvýšení plazmatických hladin nifedipinu při souběžném užívání obou léků (viz bod 4.4).

Nefazodon

Studie klinických interakcí s nifedipinem a nefazodonem nebyly provedeny. Nefazodon je známý jako inhibitor metabolismu zprostředkovaného cytochromem P450 3A4. Proto nelze vyloučit možnost zvýšení plazmatických hladin nifedipinu při souběžném užívání obou léků (viz bod 4.4).

Chinupristin / dalfopristin

Souběžné podávání chinupristinu / dalfopristinu s nifedipinem může zvýšit plazmatické koncentrace nifedipinu (viz bod 4.4).

Kyselina valproová

Nebyly provedeny žádné interakční studie, které by hodnotily interakce mezi nifedipinem a kyselinou valproovou. Protože bylo prokázáno, že kyselina valproová zvyšuje plazmatickou koncentraci strukturně podobného blokátoru vápníkového kanálu nimodipinu inhibicí enzymu, nelze vyloučit zvýšení plazmatických koncentrací a tím i zvýšený účinek nifedipinu (viz bod 4.4).

Cimetidin

Vzhledem k inhibici cytochromu P450 3A4 může cimetidin zvýšit plazmatické hladiny nifedipinu, a tím i antihypertenzní účinek nifedipinu (viz bod 4.4).

Tricyklická antidepresiva, vazodilatátory

Antihypertenzní účinek může být zvýšen.

Cisaprid

Souběžné užívání cisapridu a nifedipinu může vést ke zvýšení plazmatických hladin nifedipinu.

Léčivé přípravky, které indukují systém cytochromu P450 3A4

Rifampicin

Rifampicin je silný induktor cytochromu P450 3A4. Během souběžného podávání s rifampicinem je biologická dostupnost nifedipinu významně snížena, a tím se snižuje jeho účinnost. Použití nifedipinu v kombinaci s rifampicinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Antiepileptika (např. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)

Fenytoin indukuje systém cytochromu P450 3A4. Souběžné podávání fenytoinu a nifedipinu snižuje biologickou dostupnost nifedipinu, čímž snižuje jeho účinnost. Pokud se oba přípravky užívají souběžně, je třeba sledovat klinickou odpověď na nifedipin a v případě potřeby zvážit zvýšení dávky nifedipinu. Pokud je dávka nifedipinu zvýšena během souběžného užívání obou léčivých přípravků, mělo by se po ukončení léčby fenytoinem zvážit snížení dávky nifedipinu.

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily potenciální interakce mezi nifedipinem a karbamazepinem nebo fenobarbitalem. Po zkušenostech se strukturně podobným blokátorem vápníkového kanálu nimodipinem však nelze vyloučit, že souběžné užívání karbamazepinu nebo fenobarbitalu může vzhledem ke svým účinkům indukujícím enzymy vést ke snížení plazmatických koncentrací a tím ke snížení účinku nifedipinu.

Účinky nifedipinu na jiné léčivé přípravky

Antihypertenziva

Nifedipin může zesílit efekt souběžně podávaných antihypertenziv na snížení krevního tlaku:

- diuretik
- beta-blokátorů
- ACE inhibitorů
- antagonistů receptoru angiotensinu II (AT1)
- ostatních blokátorů vápníkových kanálů
- alfa-adrenergických blokátorů
- inhibitorů PDE-5
- alfa-methyldopy

Beta-blokátory

Během souběžné léčby betablokátory mají být pacienti pečlivě sledováni, neboť bylo v izolovaných případech pozorováno zhoršení srdečního selhání.

Digoxin

Souběžné užívání nifedipinu a digoxinu může vést ke sníženému vylučování digoxinu a tím ke zvýšení plazmatických hladin digoxinu. Proto je třeba kontrolovat, zda se u pacientů neprojeví příznaky předávkování digoxinem, a sledovat plasmatické hladiny digoxinu. V případě potřeby má být snížena dávka glykosidů.

Theofylin

Nifedipin může zvyšovat plazmatické hladiny theofylinu.

Vinkristin

Nifedipin snižuje vylučování vinkristinu, což může zvýšit jeho vedlejší účinky. Proto má být zváženo snížení dávky vinkristinu.

Cefalosporiny

Bylo hlášeno, že souběžné použití cefalosporinů (např. cefiximu) a nifedipinu zvyšuje plazmatické hladiny cefalosporinů.

Chinidin

Pokud byl nifedipin a chinidin podáván souběžně, bylo v individuálních případech pozorováno snížení chinidinu nebo po vysazení nifedipinu výrazné zvýšení plazmatických koncentrací chinidinu. Z tohoto důvodu se při souběžném podávání nebo při vysazení nifedipinu doporučuje sledování plazmatické koncentrace chinidinu a v případě potřeby úprava dávky chinidinu. Někteří autoři uváděli zvýšené plazmatické koncentrace nifedipinu při souběžném podávání obou léčivých přípravků, zatímco jiní nepozorovali změnu farmakokinetiky nifedipinu.

Pokud je k existující léčbě nifedipinem přidán chinidin, má být pečlivě sledován krevní tlak. V případě potřeby je třeba snížit dávku nifedipinu.

Takrolimus

Takrolimus je metabolizován systémem cytochromu P450 3A4. Nedávno publikované údaje naznačují, že dávka takrolimu podávaného souběžně s nifedipinem může být v individuálních případech snížena. Při souběžném podávání obou léčivých přípravků je třeba sledovat plazmatické koncentrace takrolimu a v případě potřeby zvážit snížení dávky takrolimu.

Interakce s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva

Grapefruitová šťáva inhibuje systém cytochromu P450 3A4. Podávání nifedipinu souběžně s grapefruitovým džusem tak vede ke zvýšeným plazmatickým koncentracím a prodlouženému účinku nifedipinu v důsledku sníženého metabolismu prvního průchodu játry nebo snížené clearance. To může způsobit zvýšený účinek na snížení krevního tlaku. Po pravidelném příjmu grapefruitového džusu může tento účinek přetrvávat nejméně 3 dny po posledním požití grapefruitového džusu. Při užívání nifedipinu je proto třeba se vyvarovat požití grapefruitu / grapefruitového džusu.

Jiné typy interakcí

Nifedipin může falešně zvyšovat spektrofotometrické hodnoty kyseliny vanilmandlové v moči. Měření HPLC však nejsou ovlivněna.

Souběžné podávání fentanylu může vést k poklesu krevního tlaku. Pokud je použita anestezie fentanylem, má být léčba nifedipinem přerušena alespoň 36 hodin před operací (při plánovaných intervencích).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nifedipin nemá být používán během těhotenství, pokud klinický stav ženy nevyžaduje léčbu

nifedipinem. Nifedipin má být zvažován pouze u žen s těžkou hypertenzí, u nichž je standardní terapie neúčinná (viz bod 4.4).

Neexistují dostatečné a dobře kontrolované studie u těhotných žen.

Dostupné informace nejsou dostatečné k vyloučení nepříznivých účinků léků na nenarozené a novorozené dítě.

Ve studiích na zvířatech bylo prokázáno, že nifedipin vyvolává embryotoxicitu, fetotoxicitu a teratogenitu (viz bod 5.3).

Z klinických zkušeností nebylo zjištěno žádné specifické prenatální riziko, ačkoli byl hlášen zvýšený výskyt perinatální asfyxie, císařského řezu, předčasného narození a retardace intrauterinního růstu. Není jasné, zda jsou tyto případy způsobeny základní hypertenzí, její léčbou nebo účinkem léčivé látky.

Při podávání blokátorů kalciových kanálů (mimo jiné i nifedipinu) jako tokolytických látek během těhotenství (viz bod 4.8), zvláště v případech vícečetných těhotenství (dva a více plodů), při intravenózním podání a / nebo při souběžném použití beta-2 agonistů byl pozorován výskyt plicního edému.

Je třeba pečlivě sledovat krevní tlak, a to i při podávání nifedipinu spolu se síranem hořečnatým i.v., z důvodu možnosti nadměrného poklesu krevního tlaku, který může poškodit matku i plod.

Kojení

Nifedipin přechází do mateřského mléka v malém množství, proto není pravděpodobné významné ovlivnění kojeného dítěte. Vzhledem k tomu, že není dostatek údajů o používání nifedipinu během kojení, je lépe pro kojící ženu zvolit jinou léčbu. Pokud je však pro matku nezbytná léčba blokátory kalciového kanálu, nifedipin může být lékem volby, za předpokladu pečlivého sledování kojeného dítěte.

Fertilita

V jednotlivých případech byly při *in vitro* oplodnění v souvislosti s užíváním blokátorů kalciových kanálů, jako je nifedipin, zaznamenány reverzibilní biochemické změny hlaviček spermií, tyto změny mohou vést ke snížení funkčnosti spermií. V případě mužů, u kterých se opakovaně nepodařilo oplodnění *in vitro* a není možné najít jiné vysvětlení, je třeba zvážit blokátory kalciových kanálů, jako je nifedipin, jako potenciální příčinu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Reakce na léčivý přípravek jsou individuální a mohou zahrnovat snížení schopnosti řídit nebo obsluhovat stroje. To platí zejména na začátku léčby, při zvýšení dávky nebo při změně léku a v kombinaci s alkoholem.

4.8. Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby jsou: bolest hlavy, otok (včetně periferního otoku), vasodilatace, zácpa a pocit fyzické nepohody (malátnost).

Následující nežádoucí účinky byly pozorovány a hlášeny během léčby nifedipinem v klinických studiích a po uvedení na trh s následujícími četnostmi: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Třída orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy krve a				agranulocytóza

lymfatického systému				leukopenie
Poruchy imunitního systému		alergické reakce alergický edém / angioedém (včetně edému hrtanu*)	kopřivka	anafylaktické / anafylaktoidní reakce
Psychiatrické poruchy		stav úzkosti porucha spánku		
Poruchy metabolismu a výživy				hyperglykemie
Poruchy nervového systému	bolest hlavy	vertigo migréna závrat' třes	par- / dysestezie	hypestezie ospalost nervozita
Poruchy oka		vizuální poruchy		bolest očí
Srdeční poruchy		tachykardie palpitace		bolest na hrudi (angina pectoris) srdeční selhání
Cévní poruchy	Otok (včetně periferního otoku) vasodilatace	hypotenze synkopa		ortostatická hypotenze zčervenání tváře (flush)
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		krvácení z nosu ucpaný nos		dyspnoe plicní edém **
Gastro-intestinální poruchy	zácpa	gastro- intestinální bolesti a bolest břicha nevolnost dyspepsie nadýmání sucho v ústech	hyperplázie gingivy	zvracení nedostatečnost svěrače jícnu průjem
Poruchy jater a žlučových cest		přechodné zvýšení jaterních enzymů		žloutenka
Poruchy kůže a podkožní tkáně		erytém	svědění vyrážka	toxická epidermální nekrolýza fotocitlivost alergická reakce hmatná purpura exantém exfoliativní dermatitida
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		svalové křeče otoky kloubů		atralgie myalgie
Poruchy ledvin a močových cest		polyurie dysurie		
Poruchy reprodukčního		erektilní dysfunkce		gynekomastie

systému a prsu				
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	malátnost (pocit fyzické nepohody)	nespecifická bolest zimnice únava		

* = Může způsobit život ohrožující následky.

** = Byly hlášeny případy, kdy byl přípravek použit během těhotenství jako tokolytikum (viz bod 4.6).

U dialyzovaných pacientů s maligní hypertenzí a hypovolemií může dojít k výraznému poklesu krevního tlaku v důsledku vazodilatace.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9. Předávkování

Příznaky intoxikace

V případě těžké intoxikace nifedipinem byly pozorovány následující příznaky:

Poruchy vědomí až bezvědomí, pokles krevního tlaku, tachykardie / bradykardie, hyperglykemie, metabolická acidóza, hypoxie, kardiogenní šok s plicním edémem.

Léčba intoxikací

Prioritou léčby je eliminace nifedipinu a obnovení stabilních kardiovaskulárních funkcí.

Po perorálním požití je indikován výplach žaludku, pokud je potřeba v kombinaci s výplachem tenkého střeva.

Zejména v případě otravy formulacemi s prodlouženým uvolňováním musí být eliminace co možná nejúplnější, a to i z tenkého střeva, aby se zabránilo jinak nevyhnutelné absorpci léčivé látky.

V případě podání projímadel se má zvážit inhibice střevních svalů až po střevní atonii, která může být způsobena blokátory vápníkových kanálů. Nifedipin není dialyzovatelný, ale doporučuje se plazmaferéza (vysoká vazba na plazmatické proteiny, relativně malý distribuční objem).

Bradykardie má být léčena symptomaticky pomocí beta-sympatomimetik. V případě život ohrožujících bradykardií je doporučeno použití dočasného kardiostimulátoru. Hypotenze v důsledku kardiogenního šoku a arteriální vazodilatace může být léčena podáním kalcia (10–20 ml 10% roztoku kalcium-glukonátu podávaného pomalu intravenózně a v případě potřeby opakováno). Což může vést k zvýšení hladiny vápníku až na horní hranici normálních hodnot nebo mírně vyšších. Pokud je pomocí vápníku dosaženo nedostatečného zvýšení krevního tlaku, mají být podána navíc vazokonstrikční sympatomimetika, jako je dopamin nebo noradrenalin. Dávkování těchto léků závisí pouze na dosaženém účinku. Další tekutiny mají být podávány s opatrností kvůli riziku srdečního přetížení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Vazodilatans, ATC kód C08CA05

Nifedipin je blokátor kalciového kanálu dihydropyridinového typu I. generace. Antagonisté kalcia

inhibují vstup kalcia do buněk srdečního svalu a hladkého svalstva koronárních arterií a periferních cév. Nifedipin zlepšuje zásobování srdečního svalu kyslíkem tím, že zmenšuje potřebu kyslíku. Má antianginózní vlastnosti. Vysoký tlak krve se normalizuje v důsledku snížení periferního cévního odporu (vazodilatace).

Terapeutické dávky nifedipinu nemají téměř žádný účinek na srdeční sval. Nifedipin má jen mírný negativně inotropní účinek a zanedbatelný vliv na tvorbu a vedení vzruchu. Nifedipin dilatuje především velké koronární arterie a snižuje svalový tonus koronárních tepen a tím zvyšuje zásobování srdce kyslíkem. Souběžný pokles periferního cévního odporu (afterload) způsobí snížení srdeční práce a tím menší potřebu kyslíku.

Zejména na počátku léčby se může zvýšit tepová frekvence a minutový srdeční objem aktivací baroreceptorového reflexu. Po počátečním období léčby se tepová frekvence a minutový objem vrátí na hodnoty před zahájením léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se nifedipin rychle a téměř všechen absorbuje. Nifedipin dosahuje maximální koncentrace $[29,4 \pm 12,0(x \pm SD) \text{ ng/ml}]$ $5,0 \pm 2,7$ hodin po užití přípravku v ustáleném stavu.

Uvolňování nifedipinu z tablet s řízeným uvolňováním probíhá téměř lineárně. To znamená, že se nifedipin uvolňuje konstantní rychlostí. Relativní biologická dostupnost přípravku s řízeným uvolňováním (modified release) ve srovnání s pomalým uvolňováním (slow release) není statisticky odlišná v ustáleném stavu.

Na základě farmakokinetického profilu je možné konstatovat, že terapeutický efekt trvá 24 hodin. Souběžné podání jídla zvyšuje maximální plazmatické koncentrace nifedipinu, kterých je dosaženo rychleji než po podání přípravku nalačno. Na konci dávkovacího intervalu (tj. po 24 hodinách) jsou však plazmatické koncentrace podobné.

Distribuce

Nifedipin se váže na plazmatické bílkoviny z 94-99 %. Nifedipin ani jeho metabolity se nekumulují selektivně ve tkáních. Nifedipin prostupuje hematoencefalickou bariérou a placentou.

Metabolismus

Nifedipin se téměř úplně metabolizuje na neaktivní metabolity.

Eliminace

Eliminační poločas přípravku je $14,9 \pm 6,0$ hodin a podstatně se nemění po opakovaném podání. Pouze < 1 % dávky se vyloučí močí v nezměněné formě.

70-80 % dávky se vyloučí močí ve formě metabolitů. Zbytek se ve formě metabolitů vyloučí stolicí. Vylučování se může zpomalit při ledvinové nedostatečnosti.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita: studie u myší, potkanů a králíků prokázaly nízkou intraperitoneální, subkutánní a perorální akutní toxicitu. LD₅₀ p.o. u myší byla 421-572 mg/kg, u potkanů p.o. 950-1078 mg/kg, u králíků p.o. 250-500 mg/kg, u koček p.o. 100 mg/kg. U zvířat, která přežily, byly toxické symptomy rychle a kompletně reverzibilní. Nebyly zjištěny velké rozdíly mezi samci a samicemi.

Subakutní, subchronická, chronická perorální toxicita: studie u potkanů prokázaly nízkou toxicitu vysokých dávek nifedipinu.

Studie teratogenity nifedipinu u potkanů a králíků prokázaly teratogenní potenciál, proto je nifedipin kontraindikován u těhotných žen.

Rozsáhlé studie mutagenity byly všechny negativní. Ve studiích na zvířatech nebyla prokázána kancerogenita.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro:

mikrokrytalická celulóza
celulóza
laktosa
hydroxypropylmethylcelulóza
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

Potahová vrstva:

Hydroxypropylmethylcelulóza
makrogol
červený oxid železitý (E 172)
oxid titaničitý (E 171)
mastek

6.2 Inkompatibility

Nejsou známy.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Blistr (PVC/PVDC (červený)-Al), 20 tablet s řízeným uvolňováním (2 blistry po 10 tabletách) a 30 tablet s řízeným uvolňováním (3 blistry po 10 tabletách) v krabici.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovinsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

83/681/99-C

9. DATUM REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 6. 10. 1999

Datum posledního prodloužení: 14. 10. 2021

10. DATUM POSLEDNÍ REVIZE TEXTU

14. 10. 2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv (www.sukl.cz).