

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

Cordipin XL 40 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta s prilagođenim oslobađanjem sadrži 40 mg nifedipina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Laktoza: 30 mg po tableti.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s prilagođenim oslobađanjem.

Tablete s prilagođenim oslobađanjem su okrugle, izbočene i crveno-smeđe boje, promjera 7 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Cordipin XL je indiciran za liječenje arterijske hipertenzije, angine pectoris, osobito Prinzmetalove (vazospastične) i kronične stabilne angine u odraslih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Doziranje je uvijek prilagođeno stanju i potrebama bolesnika. Učinak liječenja se nadzire i doze prilagođavaju ovisno o krvnom tlaku odnosno učestalosti i jačini napadaja angine pectoris.

Uobičajena početna doza i doza održavanja Cordipina XL za sve indikacije jest 1 tableta na dan (40 mg), a najveća preporučena 2 tablete na dan u jednoj dozi (80 mg). Moguće je dozu prilagoditi i na 1 tabletu svakih 12 sati (2 x 40 mg, maksimalna dnevna doza od 80 mg). Doze se obično prilagođavaju postupno, u razmacima od 7 do 14 dana. Trajanje liječenja može biti neograničeno.

Istodobna primjena s CYP 3A4 inhibitorima ili induktorima CYP 3A4 može uzrokovati potrebu za prilagodbom preporučene doze nifedipina ili može onemogućiti korištenje nifedipina (vidjeti dio 4.5.).

Oštećenje funkcije jetre

Nifedipin se primarno metabolizira u jetri te je zbog toga bolesnike s poremećenom funkcijom jetre potrebno pažljivo motriti, a u težim slučajevima može biti potrebno i smanjivanje doze (vidjeti dio 5.2.).

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega ne zahtijevaju prilagođavanje doze (vidjeti dio 5.2.).

Starije osobe

U bolesnika starijih od 70 godina potreban je pojačan oprez, a doziranje je jednako onom u odraslih. Moguće je da će biti potrebna niža doza održavanja.

Pedijatrijska populacija

Nifedipin se ne preporučuje za primjenu u djece.

Način primjene

Za primjenu kroz usta. Cordipin XL ne bi trebalo uzimati sa sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5.). Bolesnici tablete trebaju uzeti s vodom. **Ne smiju ih raspoloviti, drobiti niti žvakati.** Mogu ih uzeti prije, tijekom ili nakon jela. Bolesnike treba upozoriti da lijek uzimaju redovito i u isto vrijeme te da ne uzimaju veće doze od propisanih. Ako su zaboravili uzeti lijek, trebaju ga uzeti što prije, međutim, manjka li do sljedeće doze samo nekoliko sati, neka radije pričekaju i uzmu sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme, a zaboravljenu izostave. Nikada ne smiju uzeti dvije doze najedanput.

4.3. Kontraindikacije

- preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.,
- preosjetljivost na druge dihidropiridine,
- kardiogeni šok,
- teška aortna stenoza,
- nestabilna angina,
- tijekom ili unutar 4 tjedna od infarkta miokarda,
- akutni napadi angine,
- sekundarna prevencija infarkta miokarda,
- porfirija,
- istodobna primjena rifampicina,
- prije 20. tjedna trudnoće,
- dojenje.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

U slučajevima jasnog zatajivanja srca potreban je oprez u bolesnika s vrlo niskim krvnim tlakom (jaka hipotenzija sa sistoličkim tlakom manjim od 90 mmHg).

Cordipin XL nije beta-blokator, stoga ne pruža zaštitu od opasnosti iznenadnog ustezanja beta-blokatora; svako takvo ustezanje mora biti postepeno, uz smanjivanje doze beta-blokatora, po mogućnosti kroz 8 – 10 dana.

Na početku liječenja nifedipinom i pri povećanju doze, posebno uz istodobno uzimanje beta-blokatora, može doći do hipotenzije. Istodobno liječenje nifedipinom i beta-blokatorima može povremeno imati za posljedicu srčano popuštanje, naročito na početku liječenja nifedipinom. Cordipin XL neće spriječiti moguće povratne učinke nakon prekida druge antihipertenzivne terapije. Bolesnike treba stoga brižno i češće nadzirati.

Na početku liječenja nifedipinom ili pri povećanju doze, u bolesnika s teškom koronarnom bolesti može, zbog refleksne tahikardije, doći do pogoršanja ishemije (češći napadaji angine pectoris). Bolesnicima s nestabilnom anginom pectoris, akutnim napadajem nevazospastičke angine pectoris i bolesnicima nakon preboljela infarkta miokarda (manje od 30 dana nakon infarkta) ne daju se pripravci nifedipina kratkotrajna djelovanja.

Bolesnike s hipertrofičnom kardiomiopatijom, teškim srčanim popuštanjem, uznapredovalom cerebrovaskularnom bolesti, teškom hipertenzijom ili hipotenzijom, šećernom bolesti, teškim oštećenjem funkcije jetre, teškom plućnom hipertenzijom te starije bolesnike treba tijekom uvođenja liječenja nifedipinom brižno nadzirati.

Ovaj lijek treba oprezno koristiti u bolesnika s lošom kardijalnom rezervom. Pogoršanje zatajenja srca povremeno je uočeno kod primjene nifedipina.

Tijekom operacije s fentanilnom anestezijom može se pojaviti teška hipotenzija. Ako je takav zahvat planiran, preporučuje se, ako je moguće, prekidanje liječenja nifedipinom 36 sati prije zahvata.

Tijekom liječenja nifedipinom mogu se pojaviti edemi na donjim okrajinama (stopalo, gležanj, potkoljenice) koji povoljno reagiraju na liječenje diureticima. U bolesnika s anginom pectoris i srčanim popuštanjem potrebno je pri pojavi edema ustanoviti ne radi li se možda o pogoršanju srčanog popuštanja.

U bolesnika s bubrežnom disfunkcijom prilagođavanje doze obično nije potrebno. U bolesnika na dijalizi s malignom hipertenzijom i hipovolemijom može doći do značajnog smanjenja krvnog tlaka.

Nifedipin se metabolizira preko citokrom P450 3A4 sustava. Lijekovi za koje se zna da inhibiraju ili induciraju ovaj enzimski sustav mogu izmijeniti prvi prolaz ili klirens nifedipina (vidjeti dio 4.5.).

Kod istodobne primjene s tim lijekovima potrebno je kontrolirati krvni tlak i po potrebi uzeti u obzir smanjivanje doze nifedipina (vidjeti dio 4.5.).

Nifedipin može utjecati na neke vrijednosti laboratorijskih testova (povećane aktivnosti alkalne fosfataze, ALT, AST, LDH, povećana serumska koncentracija ureje i kreatinina, pozitivan Coombsov test). Te promjene nisu nužno povezane s kliničkim znakovima (iako su poznati slučajevi kolestaze i žutice). U nekih bolesnika može doći do klinički nevažnog smanjenja broja trombocita i produljenja vremena krvarenja.

Primjena u trudnoći

Pažljivo praćenje krvnog tlaka potrebno je kod primjene nifedipina s i.v. magnezijevim sulfatom, zbog mogućnosti pretjeranog pada krvnog tlaka što može naštetiti i majci i fetusu. Za daljnje informacije vezane uz upotrebu za vrijeme trudnoće, vidjeti dio 4.6.

Nifedipin je kontraindiciran prije 20. tjedna trudnoće. Nifedipin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje nifedipinom. Nifedipin bi trebao biti rezerviran za žene s teškom hipertenzijom koje ne odgovaraju na standardnu terapiju (vidjeti dio 4.6.).

Pedijatrijska populacija

Budući da djelotvornost i neškodljivost nifedipina u djece nisu dovoljno istražene, djeci se ne daje.

Pomoćne tvari

Cordipin XL sadržava laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Lijekovi koji utječu na djelovanje nifedipina

Nifedipin se metabolizira preko citokrom P450 3A4 sustava koji se nalazi u sluznici crijeva i jetri. Lijekovi za koje se zna da inhibiraju ili induciraju ovaj enzimski sustav mogu promijeniti prvi prolaz (nakon oralne primjene) ili klirens nifedipina.

U obzir treba uzeti opseg, kao i trajanje interakcije kod istodobne primjene nifedipina sa sljedećim lijekovima:

Lijekovi koji inhibiraju citokrom P450 3A4 sustav

Kod istodobne primjene poznatih inhibitora citokrom P450 3A4 sustava krvni tlak se mora kontrolirati te, ako je potrebno, uzeti u obzir smanjivanje doze nifedipina (vidjeti dijelove 4.2. i 4.4.). U većini slučajeva do sada nisu poduzeta formalna ispitivanja procjene potencijala za interakcije između

nifedipina i navedenih lijekova.

Lijekovi koji su poznati inhibitori citokrom P450 3A4 sustava te stoga mogu dovesti do povećanja koncentracije nifedipina u plazmi obuhvaćaju, na primjer:

- makrolidne antibiotike (na primjer eritromicin)
- inhibitore anti-HIV proteaze (na primjer ritonavir)
- azolne antimikotike (na primjer ketokonazol)
- antidepresive, nefazodon i fluoksetin
- kinupristin/dalfopristin
- valproatnu kiselinu
- cimetidin
- tricikličke antidepresive
- vazodilatatore
- cisaprid.

Azitromicin, iako strukturno povezan s makrolidnim antibioticima, nije CYP3A4 inhibitor.

Lijekovi koji induciraju sustav citokroma P450 3A4

Rifampicin: rifampicin snažno inducira P450 3A4 sustav citokroma. Uz istodobnu primjenu s rifampicinom, bioraspoloživost nifedipina je znatno smanjena, a time je smanjena i njegova učinkovitost. Primjena nifedipina u kombinaciji s rifampicinom je stoga kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Antiepileptici (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital): fenitoin inducira sustav citokroma P450 3A4. Istodobna primjena fenitoina i nifedipina smanjuje bioraspoloživost nifedipina, smanjujući na taj način njegovu učinkovitost. Ako se oba lijeka koriste istodobno, potrebno je nadzirati klinički odgovor na nifedipin i, ako je potrebno, razmotriti povećanje doze nifedipina. Ako se doza nifedipina poveća tijekom istodobne primjene obaju lijekova, potrebno je razmotriti smanjenje doze nifedipina nakon prestanka terapije fenitoinom.

Formalna ispitivanja koja su istraživala moguće interakcije između nifedipina i karbamazepina ili fenobarbitala nisu provedena. Međutim, nakon iskustva sa strukturno sličnim blokatorom kalcijevih kanala nimodipinom, ne može se isključiti da istodobna primjena karbamazepina ili fenobarbitala, zbog njihovih učinaka na indukciju enzima, može dovesti do smanjenih koncentracija u plazmi i tako do smanjenog učinka nifedipina.

Učinci nifedipina na druge lijekove

Antihipertenzivni lijekovi: nifedipin može povećati hipotenzivni učinak istodobno primijenjenih antihipertenziva, kao što su:

- diuretici
- beta blokatori
- ACE inhibitori
- antagonisti angiotenzin II (AT1) receptora
- drugi blokatori kalcijevih kanala
- alfa blokatori
- PDE-5 inhibitori
- alfa-metildopa

Beta blokatori: kada se nifedipin primjenjuje istodobno s beta-blokatorima, bolesnike treba pažljivo pratiti, jer je poznato da u izoliranim slučajevima može doći do pogoršanja zatajivanja srca.

Digoksin: istodobna primjena nifedipina i digoksina može dovesti do smanjenja klirensa digoksina i stoga povećati razinu digoksina u plazmi. Zbog toga se bolesnik treba podvrgnuti preventivnim provjerama na simptome predoziranja digoksinom te, ako je potrebno, treba smanjiti dozu glikozida.

Teofilin: nifedipin može povećati razine teofilina u plazmi.

Vinkristin: nifedipin smanjuje eliminaciju vinkristina, što može povećati njegove nuspojave. Stoga bi trebalo razmotriti smanjenje doze vinkristina.

Cefalosporini: zabilježeno je da istodobna primjena cefalosporina (npr. cefiksim) i nifedipina povećava razinu cefalosporina u plazmi.

Kinidin: istodobna primjena nifedipina s kinidinom može smanjiti razinu kinidina u plazmi, a nakon prekida primjene nifedipina u pojedinačnim slučajevima može se zamijetiti značajno povećanje razine kinidina u plazmi. Prema tome, kod istodobne primjene nifedipina i kinidina ili prekida terapije kinidinom, preporučuje se praćenje koncentracije kinidina u plazmi te, ako je potrebno, prilagođavanje doze kinidina. Nužno je pažljivo pratiti krvni tlak i smanjiti dozu nifedipina po potrebi.

Takrolimus: takrolimus se metabolizira pomoću citokrom P450 3A4 sustava. Objavljeni podaci ukazuju da se doza takrolimusa, kada se primjenjuje istodobno s nifedipinom, u individualnim slučajevima može smanjiti. Kod istodobne primjene oba lijeka, treba kontrolirati koncentraciju takrolimusa u plazmi te, ako je potrebno, uzeti u obzir smanjenje doze takrolimusa.

Magnezijev sulfat: Nifedipin može pojačati toksične učinke magnezijevog sulfata, što dovodi do živčano-mišićne blokade. Istodobno davanje nifedipina i magnezijevog sulfata je opasno i može ugroziti život bolesnika, pa se zato ne savjetuje.

Interakcije s hranom

Sok od grejpa inhibira citokrom P450 3A4 sustav. Primjena nifedipina zajedno sa sokom od grejpa stoga rezultira povišenjem koncentracije u plazmi i produženim djelovanjem nifedipina zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza ili smanjenog klirensa. To ima za posljedicu povećanje učinka nifedipina na smanjenje krvnog tlaka. Nakon redovitog uzimanja soka od grejpa ovaj učinak može trajati najmanje tri dana od zadnje konzumacije soka od grejpa. Uzimanje grejpa/soka od grejpa zbog toga treba izbjegavati kada se uzima nifedipin (vidjeti dio 4.2.).

Drugi oblici interakcija

Nifedipin može lažno povećati spektrofotometrijske vrijednosti vanilimandelične kiseline u urinu. Međutim, HPLC mjerenja ostaju nepromijenjena.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Studije na životinjama pokazale su reproduktivnu toksičnost. Cordipin XL je kontraindiciran prije 20. tjedna trudnoće (vidjeti dijelove 4.3. i 5.3).

Nema odgovarajućih ni dobro kontroliranih studija o učinku i neškodljivosti nifedipina u humanoj trudnoći, stoga se liječenje u trudnoći preporučuje samo ako liječnik ocijeni da očekivani učinak opravdava rizik.

Iz dostupnih kliničkih dokaza nije utvrđen specifični prenatalni rizik, iako je zapažen porast prenatalnih asfiksija, carskih rezova, kao i prijevremeni te intrauterini zaostatak u razvoju. Nije jasno jesu li ova zapažanja povezana s izvornom hipertenzijom, njezinim liječenjem ili sa specifičnim učinkom lijeka.

Dostupne informacije su nedostadne da bi isključile neželjene učinke lijeka na nerođenu i novorođenu djecu. Zbog toga, bilo kakva primjena nakon 20. tjedna trudnoće zahtijeva vrlo preciznu individualnu procjenu rizika i koristi te se može razmatrati samo ako ostali oblici liječenja nisu indicirani ili nisu bili učinkoviti.

Akutni plućni edem zabilježen je kod primjene blokatora kalcijevih kanala, između ostalih i nifedipina, kao tokolitika tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.8.), osobito u slučajevima višepodne trudnoće (blizanci ili više plodova), intravenske primjene i/ili istodobne primjene beta-2-agonista.

Dojenje

Tijekom dojenja nifedipin se ne smije koristiti.

Nifedipin se izlučuje u majčino mlijeko. Prvo je potrebno zaustaviti dojenje ako primjena nifedipina postane neophodna tijekom razdoblja dojenja jer ne postoje iskustva o mogućim učincima na djecu.

Plodnost

U jednom slučaju *in vitro* oplodnje, antagonisti kalcija kao nifedipin povezani su s reverzibilnim biokemijskim promjenama u predjelu glave spermija što može dovesti do smanjene funkcije spermija. U onih muškaraca koji su više puta bili neuspješni u začeću djeteta pomoću *in vitro* oplodnje te u onih u kojih se ne mogu pronaći druga objašnjenja, kao mogući uzrok treba uzeti u obzir antagoniste kalcija kao što je nifedipin.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nifedipin može u pojedinaca uzrokovati glavobolju, omaglicu, mučninu i umor, posebno na početku liječenja te tako posredno utječe na vrijeme reakcije. Ti se učinci mogu dodatno pogoršati uz istodobnu konzumaciju alkohola. Bolesniku treba savjetovati da ne vozi motorna vozila ili upravlja strojevima sve dok ne ustanovi kako reagira na liječenje.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave lijekova temeljene na placebom kontroliranim ispitivanjima s nifedipinom razdvojenim po CIOMS III kategorijama učestalosti (baza podataka kliničkog ispitivanja: nifedipin n=2661; placebo n=1486; status: 22. veljače 2006. i ispitivanje ACTION: nifedipin n=3825; placebo n=3840) navedeni su u nastavku:

Nuspojave navedene pod „često“ opažene su s učestalošću manjoj od 3% s izuzetkom edema (9,9%) i glavobolje (3,9%).

Tablični prikaz nuspojava

Učestalost nuspojava definirana je pomoću sljedećih konvencija:

- Vrlo često ($\geq 1/10$)
- Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
- Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
- Rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$)
- Vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$)
- Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava				leukopenija anemija trombocitopenija trombocitopenijska purpura	agranulocitoza	
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija alergijski edem/angioedem (uključujući edem larinksa*) pruritus osip	urtikarija		anafilaktička/ anafilaktoidna reakcija
Poremećaji metabolizma i prehrane				hiperglikemija		
Psihijatrijski poremećaji		anksioznost poremećaji spavanja				
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	vrtoглаvica omaglica slabost	migrena tremor parestezija/ dizestezija somnolencija umor nervoza			hipoestezija
Poremećaji oka			poremećaji vida			bol u oku
Srčani poremećaji		palpitacije	tahikardija bol u prsištu (angina pectoris**)		infarkt miokarda**	
Krvožilni poremećaji	edem (uključujući periferni edem)	vazodilatacija (npr. naleti vrućine)	hipotenzija sinkopa			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsta			nazalna kongestija krvarenje iz nosa dispneja			plućni edem***
Poremećaji probavnog sustava		konstipacija mučnina	gastrointestinalna i abdominalna bol dispepsija flatulencije suha usta	hiperplazija gingive anoreksija nadutost podrigivanje		povraćanje ezofagitis

Poremećaji jetre i žuči			prolazno povećanje jetrenih enzima	žutica		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		eritro-melalgija, osobito na početku liječenja znojenje	eritem	alergijska fotoosjetljivost palpabilna purpura	eksfolijativni dermatitis	toksična epidermalna nekroliza
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			grčevi mišića oticanje zglobova mialgija			artralgija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			poliurija dizurija, u slučaju bubrežne insuficijencije moguće je privremeno pogoršanje bubrežne funkcije			
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki			erektalna disfunkcija	ginekomastija koja je reverzibilna nakon prestanka uzimanja nifedipina		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		osjećaj slabosti	nespecifična bol zimica			

* = Mogu rezultirati po život opasnim ishodom.

** = Povremeno se, osobito na početku liječenja, može javiti angina pectoris ili može doći do povećanja učestalosti, trajanja i težine napada u bolesnika s postojećom anginom pectoris. Zabilježen je srčani udar u pojedinačnim slučajevima.

*** = Slučajevi zabilježeni kada se primjenjivao kao tokolitik za vrijeme trudnoće (vidjeti dio 4.6.).

U bolesnika na dijalizi koji imaju malignu hipertenziju i hipovolemiju može se javiti značajan pad krvnog tlaka kao rezultat vazodilatacije.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9. Predoziranje

Simptomi

Hipotenzija je obično prvi znak predoziranja. Nakon uzimanja veće količine tableta mogu se pojaviti i kardiogeni šok s plućnim edemom, bradikardija, tahikardija, hiperglikemija, hipoksija, poremećaji

svijesti sve do kome, metabolička acidoza.

Liječenje

Što se liječenja tiče, prioritet je eliminacija nifedipina i obnova stabilnog kardiovaskularnog stanja. Eliminacija mora biti što je moguće potpunija, uključujući i tanko crijevo, kako bi se spriječila inače neizbježna naknadna apsorpcija aktivne tvari.

Korist gastrične dekontaminacije je nejasna.

1. Razmotrite primjenu aktivnog ugljena (50 g za odrasle, 1 g/kg za djecu) ako bolesnik dođe u roku od 1 sata nakon uzimanja potencijalno toksične količine.
Iako se možda čini razboritom pretpostavka da kasnija primjena aktivnog ugljena može biti korisna za lijek s kontinuiranim otpuštanjem (SR, MR), ne postoje dokazi za to.
2. Kao alternativu u odraslih razmotrite gastričnu lavažu unutar 1 sata od potencijalno po život opasnog predoziranja.
3. Razmotrite daljnje doze aktivnog ugljena svaka 4 sata te jednu dozu osmotskog laksativa (npr. sorbitol, laktuloza ili magnezijev sulfat) ako je unesena klinički značajna količina lijeka s kontinuiranim otpuštanjem.
4. Asimptomatske bolesnike treba promatrati najmanje 4 sata nakon unosa te kroz 12 sati ako je unesen lijek s kontinuiranim otpuštanjem.

Hemodijaliza nema svrhe jer se nifedipin ne može dijalizirati.

Hipotenzija, koja je rezultat kardiogenog šoka i arterijske vazodilatacije, može se liječiti kalcijem (10-20 ml 10%-tne otopine kalcijevog glukonata primijenjene intravenski kroz 5-10 minuta). Ako učinak nije dostatan, liječenje se može nastaviti uz kontrolu EKG-om. Ako se kalcijem ne postigne dovoljno povećanje krvnog tlaka, treba primijeniti vazokonstriktorne simpatomimetike kao što su dopamin ili noradrenalin. Dozu ovih lijekova treba odrediti prema reakciji bolesnika.

Simptomatska bradikardija može se liječiti atropinom, beta-simpatomimeticima ili privremenim srčanim stimulatorom, ako je potrebno.

Dodatnu tekućinu treba primjenjivati oprezno kako bi se izbjeglo preopterećenje srca.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: blokatori kalcijevih kanala, derivati dihidropiridina, ATK oznaka: C08CA05

Nifedipin je antagonist kalcija koji inhibira ulaz kalcija u stanice srčanog mišića, glatkih mišića koronarnih arterija i perifernih kapilara. Nifedipin širi koronarne arterije i smanjuje mišićni tonus koronarnih arterija te tako povećava opskrbu kisikom. Istodobno smanjuje periferni otpor (engl. *afterload*) te tako rasterećuje srce. Smanjivanjem rada srca smanjuje potrebu za kisikom. Visoki krvni tlak se normalizira zbog širenja sustavnih arterija i arteriola i smanjenja perifernog otpora.

Osobito na početku liječenja mogu se povećati srčani ritam i minutni volumen srca zbog aktiviranja baroreceptorskog refleksa. Nakon duljeg liječenja nifedipinom, srčani ritam i minutni volumen srca vraćaju se na vrijednosti kakve su bile prije liječenja. Kod angine, Cordipin XL smanjuje periferni i koronarni krvožilni otpor dovodeći do povećanja koronarnog krvnog protoka, minutnog i udarnog volumena, a smanjuje naknadno opterećenje.

Dodatno, nifedipin submaksimalno dilatira i zdrave i aterosklerotične koronarne arterije, čime se štiti srce od spazma koronarnih arterija i poboljšava perfuzija u ishemični miokard.

Nifedipin smanjuje učestalost bolnih napada i ishemičnih EKG promjena, bez obzira na relativni doprinos od spazma koronarnih arterija ili arteroskleroze.

Pedijatrijska populacija

Dostupne su ograničene informacije o usporedbi nifedipina s ostalim antihipertenzivima za akutnu hipertenziju kao i za dugotrajnu hipertenziju s različitim formulacijama u različitim doziranjima. Antihipertenzivni učinak nifedipina je dokazan, ali preporuke doziranja, dugotrajna sigurnost i učinak na kardiovaskularni ishod ostaju neutvrđeni.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nifedipin se skoro potpuno apsorbira nakon 5 do 10 minuta. Najveću koncentraciju u serumu postiže nakon 5,0 ($\pm$ 2,7) sati. Biološka raspoloživost je 91%. Pri uzimanju istodobno s hranom, prije postiže najveću koncentraciju u serumu koja je veća nego pri uzimanju na prazan želudac, međutim, biološka raspoloživost ostaje nepromijenjena. Jednakomjernu koncentraciju na kraju intervala doziranja (engl. *trough level*) postiže već nakon prve doze.

Distribucija

Na bjelančevine u plazmi, osobito na albumine, veže se 94 do 99% nifedipina. Vezanje na bjelančevine je manje u bolesnika s bubrežnim zatajenjem, u bolesnika na hemodijalizi, u bolesnika s jetrenom cirozom i ishemičnom bolesti srca. Nifedipin i njegovi metaboliti ne nakupljaju se u organizmu.

Biotransformacija

Nifedipin se u jetrima skoro potpuno metabolizira preko citokroma P450, izoenzima CYP3A4. Metaboliti su farmakološki neaktivni. Metabolizam je u bolesnika s oštećenom funkcijom jetre ponešto usporen.

Eliminacija

80% metabolita izlučuje se urinom, a ostatak stolicom. Samo mala količina nepromijenjenog nifedipina izlučuje se urinom. Poluvrijeme izlučivanja je 14,9 ($\pm$ 6,0) sati.

Oštećenje funkcije bubrega

Ne postoje značajne razlike u farmakokinetici nifedipina između zdravih ispitanika i ispitanika s oštećenjem funkcije bubrega. Stoga nije potrebno podešavati dozu u ovih bolesnika.

Oštećenje funkcije jetre

U studiji koja je uspoređivala farmakokinetiku nifedipina u bolesnika s blagim (Child Pugh A) ili umjerenim (Child Pugh B) oštećenjem jetre s onima u bolesnika s normalnom funkcijom jetre, oralni klirens nifedipina smanjen je u prosjeku za 48% (Child Pugh A) i 72% (Child Pugh B). Kao rezultat, AUC i C_{max} nifedipina povećani su za prosječno 93% i 64% (Child Pugh A), odnosno za 253% i 171% (Child Pugh B), u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre. Farmakokinetika nifedipina nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem jetre.

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Subakutna, subkronična i kronična oralna toksičnost: istraživanja na štakorima pokazala su malu toksičnost velikih doza nifedipina. Osim povećanih vrijednosti fosfolipida u srcu i jetrima, ovisnih o dozi u subkroničnom ispitivanju, bilo je ocijenjeno da je doza bez toksičnih učinaka jednaka terapijskoj dozi za ljude. Jedino je za doze od 800 mg/kg/dan i do neke mjere od 400 mg/kg/dan bilo nedvosmisleno ustanovljeno da su toksične.

Nifedipin je u štakora i kunića djelovao teratogeno. Embriotoksično, placentotoksično i fetotoksično djelovanje nifedipina ustanovili su u štakora, miševa, kunića i majmuna. Ti su se učinci pojavljivali kod doza koje su bile 3,5 do 42 puta veće od najveće preporučene doze za ljude.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

Jezgra:

Celuloza, mikrokristalična

Celuloza, prah

Laktoza hidrat

Hipromeloza

Magnezijev stearat

Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica:

Hipromeloza

Makrogol 6000

Makrogol 400

Željezov oksid, crveni (E172)

Titanijev dioksid (E171)

Talk

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

3 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (Al/PVC/PVDC): 20 ili 30 tableta s prilagođenim oslobađanjem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-883174914

H A L M E D
25 - 04 - 2025
ODOBRENO

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18.10.2005.

Datum posljednje obnove odobrenja: 17.10.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

17. travnja 2025.