



Adalat[®] OROS 30/ Adalat[®] OROS 60

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Adalat OROS 30, tabletten met verlengde afgifte 30 mg
Adalat OROS 60, tabletten met verlengde afgifte 60 mg

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Per tablet met verlengde afgifte 30 mg resp. 60 mg nifedipine.
Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte (OROS tablet). OROS staat voor ORal OSmotic delivery system en waarborgt in deze bijzondere galenische vorm relatief constante plasmaspiegels van het werkzame bestanddeel. De Adalat OROS 30 en 60 tabletten zijn roze van kleur en hebben aan één kant de opdruk Adalat 30 resp. Adalat 60.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Chronische stabiele angina pectoris, bij wie β -receptorblokkerende stoffen onvoldoende werkzaam zijn of gecontra-indiceerd zijn (inspanningsangina).

Lichte tot matige essentiële hypertensie.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Dosering

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

De volgende doseringen worden aanbevolen voor volwassenen:

Voor chronische stabiele angina pectoris (inspanningsangina):
Eén tablet Adalat OROS 30 of 60 (1 x 30 resp. 60 mg nifedipine) eenmaal daags.

Voor lichte tot matige essentiële hypertensie:
Eén tablet Adalat OROS 30 of 60 (1 x 30 resp. 60 mg nifedipine) eenmaal daags.

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

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

Informatie voor speciale populaties

Pediatrische patiënten

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

Oudere patiënten

Op basis van farmacokinetische gegevens voor Adalat OROS is er geen dosisaanpassing nodig bij ouderen boven de 65 jaar.

Patiënten met leverinsufficiëntie

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

Patiënten met nierinsufficiëntie

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor nifedipine of één van de hulpstoffen, hypotensie, shock en gebruik van rifampicine (zie ook rubriek 4.5).

Adalat OROS mag niet worden gebruikt door patiënten met een Kock pouch (ileostomie na proctocolectomie).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In uitzonderingsgevallen kan nifedipine aanleiding geven tot ernstige angina pectoris-achtige klachten, waarschijnlijk ten gevolge van een snelle resorptie en een te abrupte bloeddrukdaling.

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

Nifedipine kan een bestaande decompensatio cordis verergeren bij

- patiënten met een obstructie van het outflow traject bij wie een toename van de gradiënt kan optreden (bv. aortastenose);
- 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.

Eventueel gebruik tijdens de zwangerschap dient alleen te worden overwogen als alle andere behandelingsopties niet aangewezen zijn of niet hebben gewerkt.

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

De semi-permeabele wand van de Adalat OROS-tabletten wordt niet verteerd en in zijn oorspronkelijke vorm via de feces uitgescheiden.

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

Aangezien bij patiënten met een bestaande, ernstige gastro-intestinale vernauwing symptomen van obstructie kunnen optreden, dient Adalat OROS niet aan deze patiënten te worden voorgeschreven. Bezoars van onverteerbare tablethulzen zijn voorgekomen in zeer zeldzame gevallen. Het kan zijn dat voor verwijdering hiervan chirurgisch ingrijpen noodzakelijk is. Symptomen van obstructie zijn ook enkele malen beschreven bij patiënten waarbij gastro-intestinale vernauwing niet is waargenomen. Bij röntgenonderzoek met bariumsulfaat kan Adalat OROS fout-positieve uitkomsten geven (onvolledige vulling kan bijvoorbeeld worden geïnterpreteerd als een poliep).

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via het cytochroom P450 CYP3A4 systeem. Middelen die het cytochroom P450 CYP3A4 systeem remmen zijn bijvoorbeeld macroliden, anti-HIV proteaseremmers, imidazool-antimycotica, antidepressiva fluoxetine en nefazodon en dalfopristine, quinupristine, cimetidine en valproïnezuur (zie ook rubriek 4.5). Bij gelijktijdig gebruik met deze middelen dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en indien nodig verlaging van de nifedipinedosis overwogen te worden.

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

Zie rubriek 4.2 voor het gebruik bij speciale populaties.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effecten van andere geneesmiddelen op nifedipine

Antihypertensiva

Het bloeddrukverlagende effect van nifedipine kan worden versterkt bij gelijktijdige toediening van andere antihypertensiva, zoals diuretica, β -blokkers, ACE-remmers, angiotensine 1 (AT1)-receptorantagonisten, andere calciumantagonisten, α -blokkers, PDE5-remmers en methyldopa. Wanneer nifedipine gelijktijdig met β -receptorblokkeerders wordt toegediend, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat ernstige hypotensie kan optreden. Ook kan verergering van hartfalen optreden (zie ook effecten van nifedipine op andere geneesmiddelen).

Cytochroom P450 CYP3A4

Nifedipine wordt gemetaboliseerd via cytochroom P450 CYP3A4. Geneesmiddelen die dit enzym induceren of remmen kunnen het first-pass gedrag of de klaring van nifedipine veranderen (zie rubriek 4.4).

Cytochroom P450 CYP3A4 inductoren

Rifampicine

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

Fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital

Fenytoïne induceert CYP3A4. Bij toepassing in combinatie met fenytoïne wordt de biologische beschikbaarheid van nifedipine verlaagd (verlaging van AUC met ongeveer 70%) en daarmee de werkzaamheid verminderd. Bij gelijktijdig gebruik van beide geneesmiddelen dient de klinische respons te worden bewaakt en, zo nodig, een verhoging van de nifedipinedosis te worden overwogen.

Indien de nifedipinedosis is verhoogd bij gelijktijdige toediening van beide geneesmiddelen, dient bij staken van de fenytoïnebehandeling een verlaging van de nifedipinedosis te worden overwogen. Van carbamazepine en fenobarbital is aangetoond dat ze door enzyminductie invloed hebben op de plasmaconcentratie van de qua structuur verwante calciumantagonist nimodipine. Daarom kan een effect op de plasmaconcentratie van nifedipine en daarmee een vermindering van de werkzaamheid niet worden uitgesloten.

Cytochroom P450 CYP3A4 remmers

De nifedipinespiegel kan stijgen door gelijktijdige toediening met cytochroom P450 CYP3A4 remmers zoals HIV-proteaseremmers (ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, saquinavir), imidazoolderivaten (ketoconazol, itraconazol, fluconazol), macroliden (erythromycine), calciumantagonisten (diltiazem, verapamil), SSRI's (fluoxetine, fluvoxamine, sertraline), amiodaron, cimetidine, cisapride, dalfopristine, nefazodon, quinupristine en valproïnezuur.

Bij gelijktijdig gebruik van deze remmers van het cytochroom P450 CYP3A4 systeem dient de bloeddruk te worden gecontroleerd en, indien nodig, aanpassing van de nifedipinedosis te worden overwogen. (zie ook rubriek 4.4).

Kinidine

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

Effecten van nifedipine op andere geneesmiddelen

Antihypertensiva

Bij gelijktijdige toediening kan nifedipine het bloeddrukverlagende effect versterken van andere antihypertensiva, zoals diuretica, β -blokkers, ACE-remmers, angiotensine 1 (AT1)-receptorantagonisten, andere calciumantagonisten, α -blokkers, PDE5-remmers en methyldopa. Wanneer nifedipine gelijktijdig met β -receptorblokkeerders wordt toegediend, moet de patiënt zorgvuldig worden gecontroleerd, omdat ernstige hypotensie kan optreden. Ook kan verergering van hartfalen optreden (zie ook effecten van andere geneesmiddelen op nifedipine).

Digoxine

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

Kinidine

Toegepast in combinatie met nifedipine zijn in het plasma verlaagde concentraties van kinidine of na onderbreking van de nifedipinebehandeling duidelijk verhoogde concentraties van kinidine waargenomen in afzonderlijke gevallen. Derhalve wordt aanbevolen de plasmaconcentratie van kinidine te bewaken. Indien nodig wordt aanbevolen de kinidinedosis aan te passen wanneer nifedipinebehandeling wordt toegevoegd aan, of onderbroken tijdens kinidinerapie (zie ook subrubriek 'Effecten van andere geneesmiddelen op nifedipine').

Diureticum

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

Intraveneus magnesiumsulfaat

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

Tacrolimus

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

Interacties met voedsel

Grapefruitsap

Grapefruitsap remt CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van grapefruitsap met nifedipine heeft zo een verhoogde plasmaconcentratie van nifedipine tot gevolg vanwege een verminderd first-pass effect op het geneesmiddel. 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.

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

Er zijn geen interacties waargenomen met:

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

Andere vormen van interactie

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

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Fertiliteit

In enkele case reports wordt een vermindering van mannelijke fertiliteit beschreven bij gebruik van nifedipine.

Zwangerschap

Over het gebruik van nifedipine tijdens de zwangerschap bij de mens, met name tijdens het eerste trimester, bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. In dierproeven is nifedipine schadelijk gebleken, vergelijkbare effecten werden tot nu toe bij de mens niet waargenomen. Bij het gebruik aan het eind van de zwangerschap moet rekening worden gehouden met mogelijke weeënremming.

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

Borstvoeding

Nifedipine gaat in geringe hoeveelheden over in de moedermelk. Of hierdoor een farmacologisch effect bij de zuigeling kan optreden, is tot nu toe niet bekend. Voordelen van het geven van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen mogelijk nadelige effecten voor de zuigeling.

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

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

4.8 Bijwerkingen

Hieronder zijn de bijwerkingen (adverse drug reactions) weergegeven afkomstig uit placebo-gecontroleerde studies met nifedipine gerangschikt naar CIOMS III frequentiecategorieën (clinical trial database: n = 2661 voor nifedipine, n = 1468 voor placebo; status: 22 februari 2006 en de ACTION-studie: n = 3825 voor nifedipine; n = 3840 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”.

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Agranulocytose Leukopenie
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie Allergisch oedeem/ angio-oedeem	Pruritus Urticaria Huiduitslag	Anafylactische/ anafylactoïde reactie
Psychische stoornissen		Angstreacties Slaapstoornissen		
Voedings- en stofwisselingsstoornissen				Hyperglykemie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vertigo Migraine Duizeligheid Tremor	Par-/dysesthesiën	Hypesthesie Somnolentie
Oogaandoeningen		Afwijkingen van het gezichtsvermogen		Oogpijn
Hartaandoeningen		Tachycardie Palpaties		Pijn op de borst (angina pectoris)
Bloedvataandoeningen	Oedeem Vasodilatatie	Hypotensie Syncope		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		Neusbloeding Neusverstopping		Dyspnoe

Systeem/orgaanklasse (MedDRA)	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Obstipatie	Maagdarm- en buikpijn Misselijkheid Dyspepsie Flatulentie Droge mond	Gingivahyperplasie	Bezoar Dysfagie Darmobstructie Darmzweer Overgeven Insufficiëntie van de onderste slokdarmsfincter
Lever- en galaandoeningen		Voorbijgaande toename van leverenzymen		Geelzucht
Huid- en onderhuidaandoeningen		Erytheem		Toxische epidermale necrose Fotosensitiviteit (allergische reactie) Palpabele purpura
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierkrampen Opzwellen gewricht		Artralgie Myalgie
Nier- en urinewegaandoeningen		Polyurie Dysurie		
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen		Erectiestoornissen		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Onwel voelen	Onspecifieke pijn Rillingen		

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

4.9 Overdosering

Symptomen

De volgende symptomen zijn waargenomen bij ernstige nifedipine-intoxicaties: misselijkheid, braken, verminderd bewustzijn tot bewusteloosheid, bloeddrukdaling, hartritmestoornissen (tachycardie, bradycardie), hyperglykemie, metabole acidose, hypoxie, cardiogene shock met longoedeem. Atrioventriculaire geleidingsstoornissen kunnen alleen worden verwacht bij heel hoge doseringen van nifedipine.

Behandeling

Eliminatie van het werkzaam bestanddeel en herstel van een stabiele cardiovasculaire toestand hebben prioriteit. Bij orale inname is grondige maagspoeling aangewezen, indien nodig gecombineerd met doorspoelen van de dunne darm.

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

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

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

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

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code: C08CA05.

Farmacotherapeutische groep: Calciumantagonisten.

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

In de INSIGHT-studie werd het effect van Adalat OROS onderzocht op de cardiovasculaire en cerebrovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het primaire eindpunt was de combinatie van stroke, myocardinfarct incl. plotselinge dood, hartfalen en dood t.g.v. een andere cardiovasculaire oorzaak (composiet eindpunt).

Dit gerandomiseerde, dubbelblinde, prospectieve onderzoek werd uitgevoerd bij een doorsnee-populatie van patiënten met hypertensie, die naast een bloeddruk van 150/95 mm Hg of hoger of een systolische bloeddruk ≥ 160 mm Hg tenminste nog één extra cardiovasculaire risicofactor hadden. In totaal werden 6321 patiënten (55-80 jaar) gedurende 3 tot 4,8 jaar behandeld met Adalat OROS of een standaard combinatie van diuretica (hydrochloorthiazide 25 mg + amiloride 5 mg). De resultaten laten zien dat Adalat OROS zowel een vergelijkbaar bloeddrukverlagend effect als een vergelijkbaar primair preventief effect heeft op bovengenoemd gecombineerd eindpunt.

Separate analyse van de individuele eindpunten laat geringe verschillen in incidentie zien tussen de groep behandeld met nifedipine resp. met diuretica betreffende stroke (2,0% versus 2,3%), myocardinfarct (2,9% versus 2,7%) en dood t.g.v. een andere cardiovasculaire aandoening (0,4% versus 0,4%). De incidentie van hartfalen toont een verschil tussen beide behandelingen (0,9% versus 0,3%). Gezien de opzet van de studie kunnen aan de uitkomsten van de separate analyse geen vergaande conclusies worden verbonden. Verder was het aantal gerapporteerde symptomatische bijwerkingen in de groep behandeld met nifedipine hoger dan in de controle groep. Dit kon vooral worden toegeschreven aan een toegenomen incidentie van perifere oedemen. Het aantal ernstige bijwerkingen, alsmede het aantal gerapporteerde metabool gerelateerde bijwerkingen als hypokaliëmie, hyponatriëmie en hyperuremie was in de groep behandeld met nifedipine lager.

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

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

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

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

Pediatrische patiënten

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

Absorptie

De galenische formulering van de OROS-tabletten is van dien aard, dat de werkzame stof over een periode van 16 tot 18 uur in een praktisch constante snelheid in de darm wordt afgegeven. Het afgiftepatroon van deze tabletten verschilt derhalve significant van de snelle afgifte uit de capsules en van de door de oplosbaarheid bepaalde afgifte uit de retardtabletten; op grond hiervan kan worden volstaan met een éénmaal daagse dosering. De afgifte van nifedipine uit de OROS-vorm is het beste te vergelijken met een continue infusie: een nagenoeg constante afgiftesnelheid geeft een relatief constante concentratie van werkzame stof in het plasma zonder grote verschillen tussen maximale en minimale spiegels. De OROS-tabletten vereisen evenwel, in tegenstelling tot een continue infusie, een zekere aanlooptijd (2-4 uur) voordat de werkzame stof kan ontsnappen uit de tablet. Verder ondergaat de werkzame stof, zoals bij alle orale toedieningen, een first-passeffect.

De 'peak to trough fluctuation index' ($(C_{max}-C_{min})/C_{av}$ in steady state) is bij de OROS-formulering ca. 5 x lager dan bij de Adalat capsules (0,9 t.o.v. 4,7).

Steady-state-concentraties worden reeds na inname van de tweede OROS-tablet bereikt, de gemiddelde relatieve biologische beschikbaarheid t.o.v. de Adalat capsules werd in twee studies bepaald op 68 ± 23 resp. $86 \pm 24\%$ en in een andere studie t.o.v. de Adalat retard tablet op $92 \pm 40\%$.

Het gelijktijdige gebruik van voedsel leidt niet tot wijziging van de biologische beschikbaarheid van nifedipine uit de OROS-tablet. Grapefruitsap vermindert het first-pass effect op nifedipine bij gelijktijdig gebruik (zie ook rubriek 4.5).

De farmacokinetiek van nifedipine in de vorm van de OROS-tabletten is in het doseringsbereik van 30 mg tot 180 mg lineair, terwijl op basis van de biologische beschikbaarheid de OROS-tabletten van 30 mg en 60 mg nifedipine als bio-equivalent beschouwd kunnen worden.

Aangezien Adalat OROS niet bio-equivalent is met andere nifedipinebevattende producten, is Adalat OROS niet zonder meer uitwisselbaar met andere nifedipinebevattende producten.

Distributie

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

Biotransformatie

Nifedipine ondergaat 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.

Eliminatie

Na afgifte en absorptie van de laatste dosis neemt de plasmaconcentratie af met dezelfde eliminatie-halfwaardetijd als waargenomen bij orale formuleringen.

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

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

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

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

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose, polyethyleenoxide, magnesiumstearaat, natriumchloride, rood ijzeroxide (E172), celluloseacetaat, macrogol 3350, hydroxypropylcellulose, propyleenglycol, titaandioxide (E171), drukinkt (zwart ijzeroxide en schellak).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Nifedipine is zeer gevoelig voor licht. Binnen, zowel als buiten de verpakking is het werkzame bestanddeel van Adalat OROS tegen de inwerking van licht beschermd en stabiel. Er is geen speciale bewaartemperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen vouwdoosje met doordrukstrips bestaande uit: polypropyleenfolie en aluminiumfolie.

Adalat OROS 30 en 60 zijn verkrijgbaar in tabletten met verlengde afgifte met resp. 30 en 60 mg nifedipine per tablet in kalenderverpakkingen à 28 tabletten (2 strips à 14 tabletten); Adalat OROS 30 en 60 zijn eveneens verkrijgbaar in EAV met 50 tabletten (10 doordrukstrips à 5 tabletten). De blisters bestaan uit PVC/PE/Aclar-folie en aluminiumfolie.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Alle ongebruikte producten en afvalstoffen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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

Bayer B.V., Energieweg 1, 3641 RT Mijdrecht

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Adalat OROS 30 en 60 zijn in het register ingeschreven onder resp. RVG 14794 en RVG 14795.

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

24 oktober 1991

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2 en 5.1: 12 december 2011.