Nifebene retard 20 mg-Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette enthält 20 mg Nifedipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 18 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette.

Aussehen:

Rotbraune, runde, bikonvexe Filmtabletten mit Snap-Tab.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

– Zur Behandlung chronisch stabiler Angina pectoris (Belastungsangina)
– Zur Behandlung essentieller Hypertonie

Nifebene retard 20 mg-Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung soll möglichst individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten durchgeführt werden.

In Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsbild sollte die angegebene Dosierung einschleichend eingestellt werden.

Wenn nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsangaben für Erwachsene:

Chronisch stabile Angina pectoris

2-mal täglich 1 Filmtablette Nifebene retard 20 mg 2-mal täglich 20 mg Nifedipin).

Bei Bedarf kann die Dosis schrittweise auf maximal 2-mal täglich 40 mg Nifedipin erhöht werden.

Essentielle Hypertonie

2-mal täglich 1 Filmtablette Nifebene retard 20 mg 2-mal täglich 20 mg Nifedipin).

Bei Bedarf kann die Dosis schrittweise auf maximal 2-mal täglich 40 mg Nifedipin erhöht werden.

Besondere Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nifebene retard 20 mg-Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Nifedipin bei älteren Menschen ist verändert, sodass im Vergleich zu jüngeren Patienten eine niedrigere Erhaltungsdosis erforderlich sein kann.

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist eine sorgfältige Überwachung und in schweren Fällen möglicherweise eine Dosisreduktion erforderlich.

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Basierend auf pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Im Allgemeinen werden die Filmtabletten unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. ein Glas Wasser) am besten morgens und abends, möglichst immer zur selben Uhrzeit, eingenommen.

Nifebene sollte nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Der Wirkstoff Nifedipin ist höchst lichtempflindlich, deshalb dürfen die Filmtabletten nicht geteilt werden, da sonst der Lichtschutz durch den pigmentierten Filmüberzug nicht mehr gewährleistet ist.

Es wird empfohlen für Nifebene retard 20 mg-Filmtabletten zwischen den Einzeldosierungen einen Zeitabstand von 12 Stunden einzuhalten, jedoch nicht weniger als 4 Stunden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

Aufgrund der ausgeprägten antiischämischen und antihypertensiven Wirkung sollte das Absetzen von Nifebene retard 20 mg - Filmtabletten - insbesondere bei hoher Dosierung - schrittweise (ausschleichend) erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

– Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4)
– Herz-Kreislauf-Schock
– Höhergradige Aortenstenose
– Instabile Angina pectoris (da die Arzneispezialität in diesem Fall die Ausweitung der myokardialen Ischä-

mie begünstigen und zu einer Linksherzinsuffizienz beitragen kann)
- Akuter Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- Gleichzeitige Einnahme von Rifampicin da wegen dessen enzyminduzierender Eigenschaft keine wirksame Plasmakonzentration von Nifedipin erreicht wird (siehe Abschnitt 4.5)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsicht ist geboten bei:
- Patienten mit ausgeprägt niedrigem Blutdruck (schwere Hypotonie mit weniger als 90 mmHg systolisch)
- mittelschwerer und schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- Dialyse-Patienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie (Ein massiver Blutdruckabfall durch Vasodilatation ist möglich.)
- ***Leberfunktionsstörungen***
- Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist eine sorgfältige Überwachung angezeigt und in schweren Fällen eventuell eine Dosisreduktion notwendig.
- ***Schwangerschaft***
- Nifedipin soll nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Nifedipin. Nifedipin soll Frauen mit schwerer Hypertonie, die auf eine Standardtherapie nicht ansprechen, vorbehalten sein (siehe Abschnitt 4.6).
- ***Stillzeit***
- Die Anwendung von Nifedipin ist während der Stillzeit nicht empfohlen, da Nifedipin in die Muttermilch übergeht und die Wirkung bei oraler Einnahme von kleinen Nifedipin-Mengen nicht bekannt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Der Blutdruck muss sorgfältig überwacht werden, auch bei Verabreichung von Nifedipin gemeinsam mit Magnesiumsulfat i.v., da die Wahrscheinlichkeit eines starken Blutdruckabfalls besteht und dies Mutter und Fetus beeinträchtigen könnte.
Vor allem bei Langzeittherapie sollen Leberfunktionswerte, Serumelektrolyte (wie z.B. Kalium und Natrium), Blutbild, Blutzuckerspiegel (bei Diabetikern) sowie EKG in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.
Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Arzneimittel, die entweder als Inhibitoren oder Induktoren dieses Systems bekannt sind, können daher den First-Pass-Effekt oder die Clearance von Nifedipin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).
Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4 System hemmen und dadurch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Nifedipin führen könnten, sind z.B.:
- Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin),
- Anti-HIV Proteasehemmer (z.B: Ritonavir),
- Azol-Antimykotika (z.B: Ketokonazol),
- Antidepressiva (Nefazodon und Fluoxetin),
- Quinupristin / Dalfopristin (antibiotische Kombination),
- Valproinsäure (Antiepileptikum),
- Cimetidin (H2-Rezeptorblocker).

Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Nifedipin muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden, und wenn nötig eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.
Zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen siehe Abschnitt 4.2.
- ***Lactoseintoleranz***

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (als Monohydrat). Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System sowohl in der Darmmukosa als auch in der Leber metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System induzieren oder hemmen, den First-Pass-Effekt (nach oraler Einnahme) oder die Clearance von Nifedipin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.4).

Kontraindizierte Kombinationen

Rifampicin (Antibiotikum, Antituberkulotikum)

Rifampicin ist ein starker Induktor des Cytochrom P450 3A4-Systems.
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Rifampicin wird die Bioverfügbarkeit von Nifedipin deutlich verringert und deshalb seine Wirksamkeit abgeschwächt. Deshalb ist die gleichzeitige Verabreichung von Nifedipin und Rifampicin kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3).

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern

Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen

Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren

Es ist bekannt, dass folgende Substanzklassen das Cytochrom P 450 3A4-System hemmen und daher zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Nifedipin führen können. Deshalb muss bei gleichzeitiger Verabreichung der folgenden Arzneimittel mit Nifedipin der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden, und wenn nötig eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)
Zwischen Nifedipin und Macrolidantibiotika wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es ist bekannt, dass bestimmte Makrolidantibiotika den Cytochrom P 450 3A4 Metabolismus anderer Arzneimittel hemmen. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung der beiden Wirkstoffe zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Nifedipin führt (siehe Abschnitt 4.4). Azithromycin, das strukturell ebenfalls zu den Makroliden zählt, inhibiert das Cytochrom P 450 3A4 aber nicht.
Anti-HIV Proteasehemmer (z.B. Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)
Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Anti-HIV Proteasehemmern durchgeführt. Wirkstoffe dieser Substanzklasse sind bekannt dafür, dass sie das Cytochrom P450 3A4 System hemmen können. Zusätzlich dazu zeigten Indinavir und Ritonavir in vitro eine Hemmung des durch das Cytochrom P450 3A4 System vermittelten Nifedipinmetabolismus. Es kann daher eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus und einer verringerten Elimination bei einer Kombinationstherapie der genannten Wirkstoffe mit Nifedipin nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Azol- Antimykotika (z.B. Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol)
Es wurde noch keine formale Wechselwirkungsstudie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Azol-Antimykotika durchgeführt. Arzneimittel dieser Substanzklasse sind dafür bekannt, dass sie das Cytochrom P450 3A4-System inhibieren. Bei gleichzeitiger oraler Anwendung dieser Arzneimittel und Nifedipin kann eine starke Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von Nifedipin aufgrund eines erniedrigten First-Pass- Metabolismus´ nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Fluoxetin (Antidepressivum)
Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Fluoxetin durchgeführt. Fluoxetin zeigte in vitro, dass es den Nifedipinmetabolismus über das Cytochrom P450 3A4-System hemmt. Es kann daher eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin bei einer kombinierten Verabreichung der beiden Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Nefazodon (Antidepressivum)
Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Nefazodon durchgeführt. Es ist bekannt, dass Nefazodon den durch Cytochrom P 450 3A4 unterstützten Metabolismus anderer Arzneimittel hemmt. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung der beiden Wirkstoffe zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Nifedipin füh¬rt (siehe Abschnitt 4.4).
Quinupristin / Dalfopristin (antibiotische Kombination)
Die gleichzeitige Anwendung von Quinupristin / Dalfopristin und Nifedipin kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Nifedipin bewirken (siehe Abschnitt 4.4).
Valproinsäure (Antiepileptikum)
Es wurden noch keine formalen Studien zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Valproinsäure durchgeführt. Nach Erfahrungen mit dem Nifedipin strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Valproin aufgrund seiner enzyminhibierenden Wirkung zu erhöhten Plasmakonzentrationen und damit zu einer verstärkten Wirkung von Nifedipin führen kann (siehe Abschnitt 4.4).
Cimetidin (H2-Rezeptorblocker)
Wegen seines Cytochrom P450 3A4 inhibierenden Effekts erhöht Cimetidin den Plasmaspiegel von Nifedipin und kann so die blutdrucksenkende Wirkung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).
Cytochrom P450 3A4-Induktoren
Sowohl Ausmaß wie auch Dauer von Wechselwirkungen sollten bei der Anwendung von Nifedipin zusammen mit folgenden Arzneimitteln beachtet werden:
Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (Antiepileptika)
Phenytoin aktiviert das Cytochrom P450 3A4-System. Bei gleichzeitiger Anwendung von Nifedipin und Phenytoin wird die Bioverfügbarkeit von Nifedipin vermindert und so seine Wirksamkeit geschwächt. Wenn beide Präparate gleichzeitig angewendet werden, sollte die klinische Reaktion auf Nifedipin genau beobachtet und gegebenenfalls eine Steigerung der Nifedipin-Dosis erwogen werden. (Wenn die Nifedipin-Dosis während einer Kombinationstherapie mit Phenytoin erhöht wurde, ist eine Dosisanpassung nach Beendigung der Phenytoin Therapie zu erwägen.)
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Nifedipin und Carbamazepin oder Phenobarbital durchgeführt. Nach Erfahrungen mit dem Nifedipin strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital auf-grund ihrer enzyminduzierenden Wirkung zu verringerten Plasmakonzentrationen und damit zu einer abgeschwächten Wirkung von Nifedipin führen kann.
Weitere Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen:
Cisaprid (Prokinetikum)
Die gleichzeitige Einnahme von Cisaprid und Nifedipin kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin führen. Deshalb sollte der Blutdruck überwacht werden und gegebenenfalls eine Reduzierung der Nifedipindosis erfolgen.

Diltiazem (Benzothiazepin-Calciumkanalblocker)
Durch Diltiazem wird die Clearance von Nifedipin herabgesetzt. Die gleichzeitige Behandlung sollte mit Vorsicht erfolgen. Eine Reduktion der Nifedipin-Dosis sollte erwogen werden.
Wirkung von Nifedipin auf andere Arzneimittel
Blutdrucksenkende Arzneimittel
Nifedipin kann den blutdrucksenkenden Effekt folgender Wirkstoffe bei gleichzeitiger Verabreichung verstärken:

- Diuretika
- ß-Blocker
- ACE-Hemmer
- Angiotensin1 (AT-1)-Rezeptor-Antagonisten
- andere Calciumantagonisten
- α-adrenerge Blocker
- PDE5 Hemmer
- α-Methyldopa

Wird Nifedipin gleichzeitig mit ß-Blockern verabreicht, sollte der Patient engmaschig kontrolliert werden, weil sich bei Einzelfällen eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz entwickelt hat.
Digoxin (Herzglykosid)
Bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin und Digoxin kann es zu einer verminderten Digoxin- Clearance und daher zu einem Anstieg des Digoxin-Plasmaspiegels kommen. Vorsichtshalber sollten die Patienten daher hinsichtlich der Symptome einer Digoxin-Überdosierung überwacht werden. Falls nötig, sollte die Glykosiddosis unter Berücksichtigung des Digoxin-Spiegels im Plasma reduziert werden.
Chinidin (Antiarrhythmikum)
In Einzelfällen wurden bei der gleichzeitigen Einnahme von Nifedipin und Chinidin dosisinadäquat niedrige Chinidinspiegel bzw. nach Absetzen von Nifedipin deutliche Spiegelanstiege beobachtet. Daher wird empfohlen, bei gleichzeitiger Gabe oder bei Absetzen von Nifedipin, die Plasmaspiegel von Chinidin zu überwachen. Falls nötig, sollte die Chinidindosis entsprechend angepasst werden. Einige Autoren berichten von einer erhöhten Plasmakonzentration von Nifedipin bei gleichzeitiger Verabreichung wohingegen andere Autoren keine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Nifedipin beobachteten. Der Blutdruck sollte daher sorgfältig überwacht werden, wenn Chinidin zu einer bestehenden Nifedipin-Therapie hinzugefügt wird. Wenn nötig, ist die Nifedipin-Dosis zu vermindern.
Tacrolimus (Immunsuppressivum)
Tacrolimus wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Daten haben gezeigt, dass in Einzelfällen die Nifedipindosis bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus reduziert werden kann. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus und Nifedipin kann zu erhöhten Tacrolimus- Plasmaspiegeln führen, so dass die Tacrolimus-Dosis im Einzelfall reduziert werden sollte. Eine regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle von Tacrolimus wird empfohlen.
Magnesiumsulfat (i.v.)
Wenn Nifedipin zusammen mit intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat angewendet wird, muss der Blutdruck sorgfältig überwacht werden, da ein übermäßiger Blutdruckabfall auftreten kann.
Cephalosporine (Antibiotika)
Bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen (z.B. Cefixim) und Nifedipin wurden erhöhte Cephalosporin-Plasmaspiegel beobachtet.
Vincristin (Zytostatikum)
Nifedipin vermindert die Ausscheidung von Vincristin, wodurch die Nebenwirkungen von Vincristin zunehmen können. Eine Dosisverminderung von Vincristin sollte daher in Betracht gezogen werden.
Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
Grapefruitsaft
Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom P450 3A4 System. Die gleichzeitige Einnahme von Nifedipin und Grapefruitsaft resultiert daher in erhöhten Plasmaspiegeln von Nifedipin und in einer verlängerten Wirkung aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus oder reduzierter Clearance. Dadurch kann die blutdrucksenkende Wirkung stärker ausgeprägt sein. Nach regelmäßigem
Grapefruitsaftkonsum hält der beschriebene Effekt zumindest 3 Tage über die letzte Aufnahme von Grapefruitsaft an. Das Verzehren von Grapefruit oder Trinken von Grapefruitsaft sollte daher während einer Nifedipin-Therapie vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).
Sonstige Wechselwirkungen (Einfluss auf Laborwerte):
Vanillinmandelsäure-Messung
Durch Nifedipin kann bei spektrophotometrischer Messung fälschlich ein Anstieg der Vanillinmandelsäure im Harn angezeigt werden. Die Messung mit HPLC wird dagegen nicht beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft
Nifedipin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau

erfordert die Behandlung mit Nifedipin. Nifedipin soll Frauen, die an schwerer Hypertonie leiden und auf eine Standardtherapie nicht reagieren, vorbehalten sein (siehe Abschnitt 4.4).
Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit aus adäquaten und kontrollierten Studien mit Schwangeren vor. Der derzeitige Erkenntnisstand ist nicht geeignet, schädliche Arzneimittelwirkungen auf das Ungeborene und den Säugling auszuschließen. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkung infolge der Nifedipin-Einwirkung während und nach der Organogenese (siehe Abschnitt 5.3).
Aus der klinischen Erfahrung ist kein spezielles pränatales Risiko erkennbar, obwohl über eine Zunahme von Fällen mit perinataler Asphyxie, Kaiserschnittentbindung sowie Frühreife und intrauteriner Wachstumsverzögerung berichtet wurde. Es ist unklar, ob diese Beobachtungen auf den zugrunde liegenden Bluthochdruck, seine Behandlung oder auf einen spezifischen Effekt des Wirkstoffes zurückzuführen sind.
Stillzeit
Nifedipin geht in die Muttermilch über. Die Nifedipin-Konzentration in der Milch ist nahezu vergleichbar mit der Serumkonzentration der Mutter. Für rasch wirkende Nifedepin-Formulierungen ist ein Aussetzen des Stillens von 3 bis 4 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels empfohlen, um eine Reduktion der Nefidipin-Exposition des Kindes zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4).
Fertiliät
In Einzelfällen von In-vitro-Fertilisation wurden Calciumantagonisten wie Nifedipin mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfregion von Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen können. In Fällen, in denen wiederholte In-vitro- Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung gefunden werden kann, sollten Calciumantagonisten wie Nifedipin als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nifedipin hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen (UAWs) basierend auf placebo-kontrollierten Studien mit Nifedipin gelistet nach CIOMS III Kategorie der Frequenz (klinische Daten basierend auf: Nifedipin n=2.661; Placebo n = 1.486; Status: 22.Feb 2006 und ACTION Studie: Nifedipin n = 3.825; Placebo n= 3.840) sind unten angeführt:
Nebenwirkungen, die in der Tabelle unter "Häufig" gelistet sind, wurden mit einer Frequenz von unter 3% beobachtet mit Ausnahme von Ödemen (9,9%) und Kopfschmerzen (3.9%).
In der nachfolgenden Tabelle werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nifedipin aufgeführt.
Innerhalb einen Frequenzgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad aufgelistet.
Die Häufigkeiten sind definiert als:
Sehr häufig (≥1/10)
Häufig (≥1/100, <1/10)
Gelegentlich (≥1/1.000, <1/100)
Selten (≥1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (<1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse (MedDRA)	***Häufig***	***Gelegentlich***	***Selten***	***Nicht bekannt***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Agranulozytose, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen, allergische Ödeme / Angioödem (einschl. Larynxödem)*		Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Angstreaktionen, Schlafstörungen		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Vertigo, Migräne, Benommenheit, Tremor	Par-/Dysästhesien	Hypästhesien, Somnolenz
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Augenschmerzen

Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen		Schmerzen in der Brust / Angina pectoris bis hin zu vereinzelt auftretenden Herzinfarkten
Gefäßerkrankungen	Ödeme (inkl. Periphere Ödeme), Vasodilatation	Hypotonie, Synkope		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Epistaxis, Schwellung der Nasenschleimhaut		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung	Gastrointestinale Schmerzen, Bauchschmerzen, Nausea, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Flatulenz, Mundtrockenheit	Gingivahyperplasie	Erbrechen, Gastroösophageale Sphinkter- insuffizienz
Leber- und Gallenerkrankungen		Vorübergehender Anstieg der Leberenzyme		Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erytheme	Pruritus, Urticaria, Hautausschlag	Toxische epidermale Nekrolyse, Photo- sensitivität, palpable Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Muskelkrämpfe, Gelenkschwellung		Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie, Dysurie		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Erektile Dysfunktion		Gynäkomastie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein	Unspezifische Schmerzen, Schüttelfrost		

*) möglicherweise lebensbedrohlich

Bei Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie kann es zu einem deutlichen Blutdruckabfall aufgrund Vasodilatation kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei starker Überdosierung von Nifedipin können folgende Symptome beobach¬tet werden: Blutdruckabfall, tachykarde/ bradykarde Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, kardiogener Schock mit Lungenödem.

Behandlung der Überdosierung

Sofern eine Behandlung notwendig ist, sollten Maßnahmen zur Elimination des Wirkstoffes und die Wiederherstellung stabiler Herz- Kreislauffunktionen im Vordergrund stehen.

Nach oraler Ingestion ist eine ausgiebige Magenspülung evtl. in Kombination mit einer Dünndarmspülung indiziert.

Insbesondere bei einer Vergiftung mit Retard-Präparaten wie Nifedipin ist eine möglichst vollständige Elimi-

nation auch aus dem Dünndarm anzustreben, um die sonst unvermeidliche Nachresorption der Wirksubstanz zu verhindern.
Im Fall eines massiven Blutdruckabfalls ist der Patient in Schocklagerung zu bringen. Die Vitalfunktionen sind kontinuierlich zu überwachen.
Eine Hämodialyse ist wegen fehlender Dialysierbarkeit von Nifedipin nicht sinnvoll, eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.
Bradykarde Herzrhythmusstörungen können symptomatisch mit Sympathomimetika behandelt werden. Bei lebensbedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen kann eine temporäre Schrittmachertherapie empfehlenswert sein.
Hypotonie als Ergebnis eines kardialen Schocks und arterieller Vasodilatation kann mit 10-20 ml einer 10%igen Calciumgluconat-Lösung (langsam i.v. appliziert) behandelt werden. Wiederholte Gabe, falls erforderlich. Die Serumcalciumkonzentration erreicht somit langsam den normalen oberen bis geringfügig erhöhten Wert.
Falls mit Calcium kein genügender Blutdruckanstieg erreicht werden kann, werden zusätzlich vasokonstriktorische Sympathomimetika wie Dopamin oder Noradrenalin appliziert. Die Dosierung dieser Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung.
Eine zusätzliche Flüssigkeits- oder Volumenzufuhr sollte wegen der drohenden kardialen Überlastung mit Vorsicht erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung, 1,4-Dihydropyridin-Derivate.
ATC-Code: C08CA05.
Nifedipin ist ein Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridintyp. Calciumantagonisten hemmen den Calciumionen-Einstrom durch den langsamen Calciumkanal in der Zelle. Nifedipin wirkt vor allem an den glatten Muskelzellen der Koronararterien und der peripheren Widerstandsgefäße. Dieser Effekt hat eine Vasodilatation zur Folge. In therapeutischen Dosen hat Nifedipin praktisch keine direkte Wirkung auf das Myokard.
Am Herzen erweitert Nifedipin vor allem die großen Koronararterien durch Erniedrigung des Muskeltonus, wodurch die Durchblutung verbessert werden kann. Gleichzeitig reduziert Nifedipin durch Verminderung des peripheren Widerstands (Afterload) den Sauerstoffbedarf.
Zu Beginn der Behandlung mit Nifedipin kann es reflektorisch zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens kommen. Diese Zunahme ist jedoch nicht ausgeprägt genug, um die Vasodilatation zu kompensieren.
Bei Langzeitbehandlung mit Nifedipin kehrt das anfangs erhöhte Herzminutenvolumen wieder auf den Ausgangswert zurück.
Die Blutdrucksenkung durch Nifedipin ist bei Hypertonikern besonders deutlich zu beobachten.
Beim Raynaud Syndrom kann Nifedipin die in den Fingern auftretenden Vasospasmen reduzieren oder verhindern.

Kinder und Jugendliche

Es liegen begrenzte Informationen zu Nifedipin in verschiedenen Darreichungsformen und Dosierungen sowohl für akute als auch für chronische Hypertonie im Vergleich zu anderen Antihypertensiva vor. Es wurden antihypertensive Wirkungen von Nifedipin gezeigt, aber Dosierungsempfehlungen, Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit und zu Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System wurden nicht untersucht. Pädiatrische Darreichungsformen fehlen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nifedipin wird nach peroraler Nüchterneinnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von oral eingenommenen schnell wirkenden Nifedipin-Formulierungen liegt aufgrund des First-pass-Effektes in der Leber, bei 45 – 56% liegt. Maximale Plasma- bzw. Serumkonzentrationen werden bei retardiertem Nifedipin in 1,6 bis 4,2 Stunden erreicht.
Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer Verzögerung, jedoch nicht zu einer Verminderung der Resorption des Wirkstoffes.
Bei Einnahme von Nifebene retard 20 mg-Filmtabletten unmittelbar nach einer fettreichen Mahlzeit kann es zu erhöhten maximalen Plasmakonzentationen kommen.

Verteilung

Nifedipin wird zu ca. 95% an Plasmaeiweiß (Albumin) gebunden.

Biotransformation

Nach oraler Einnahme wird Nifedipin in der Darmwand und in der Leber vor allem durch oxidative Prozesse metabolisiert. Diese Metaboliten zeigen keine pharmakodynamische Aktivität.

Elimination

Die Metaboliten werden vor allem über die Nieren und zu 5 bis 15% über die Galle in den Stuhl ausgeschieden. Die unveränderte Substanz wird nur in Spuren (<1%) im Urin gefunden.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt aufgrund der verzögerten Resorption bei 6 – 11 Stunden.
Eine Kumulation der Substanz bei Dauertherapie nach üblicher Dosierung wurde nicht beschrieben.
Bei eingeschränkter Nierenfunktion wurden im Vergleich zu gesunden Probanden keine wesentlichen Veränderungen der Pharmakokinetik entdeckt.
Bei eingeschränkter Leberfunktion kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und zu einer Verminderung der Gesamt-Clearance. Eine Dosisreduzierung kann gegebenenfalls erforderlich sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen bezüglich Reproduktionstoxizität wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Reproduktionstoxizität:

Nifedipin zeigte teratogene Effekte an Ratten und Kaninchen, Anomalien der Finger, Fehlbildungen der Extremitäten, Gaumenspalte, Sternumspaltung und Fehlbildungen der Rippen eingeschlossen.
Diese Anomalien sind möglicherweise eine Folge des veränderten Blutflusses in der Plazenta, wurden aber auch bei Tieren, die nach der Periode der Organogenese ausschließlich mit Nifedipin behandelt wurden, beobachtet.
Mit der Nifedipin-Einnahme wurden auch verschiedene embryotoxische, plazentotoxische und fetotoxische Effekte in Zusammenhang gebracht. Unter anderen wurden unterentwickelte Feten (Ratten, Mäuse, Kaninchen), verkleinerte Plazenta und unterentwickelte Chorionzotten (Affen), Embryonal- bzw. Fetaltod (Ratten, Mäuse, Kaninchen), verlängerte Trächtigkeit und erhöhte Neugeborenensterblichkeit (Ratten, nicht bei anderen getesteten Tierspezies) verzeichnet. Alle Dosierungen, die teratogene, embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen bei Tieren zeigten, waren für das Muttertier toxisch und einige lagen im Bereich der empfohlenen Höchstdosis für Menschen.
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen:

Akute Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies untersucht. In der folgenden Tabelle sind die unterschiedlichen Ergebnisse zusammengefasst.

LD50 (mg/kg)

Tierart	***oral***	***intravenös***
Maus	494 (421 – 572)*	4,2 (3,8 – 4,6)*
Ratte	1022 (950 – 1087)*	15,5 (13,7 – 17,5)*
Kaninchen	250 – 500	2 – 3
Katze	~ 100	0,5 – 8
Hund	>250	2 – 3

* 95% Konfidenzintervall

Subakute und subchronische Toxizität:

Die tägliche orale Dosis bei Ratten (50 mg/kg Körpergewicht) und Hunden (100 mg/kg Körpergewicht) über einen Zeitraum von 13 und 4 Wochen wurde ohne toxische Effekte toleriert.
Hunde tolerierten eine i.v. Gabe von bis zu 0,1 mg/kg Körpergewicht über 6 Tage ohne Schäden. Ratten tolerierten eine i.v. Gabe von 2,5 mg/kg Körpergewicht über 3 Wochen ohne Zeichen von Schäden.

Chronische Toxizität:

Hunde tolerierten bis zu 100mg/kg Körpergewicht Tagesdosis über ein Jahr ohne toxische Schäden. Bei Ratten wurden toxische Effekte ab einer Konzentration von über 100 ppm im Futter (entsprechend ca. 5 bis 7 mg/kg Körpergewicht) verzeichnet.

Kanzerogenität:

Eine Langzeitstudie an Ratten (2 Jahre) ergab keine Hinweise auf einen kanzerogenen Effekt von Nifedipin.

Mutagenität:

Um mutagene Effekte zu bestimmen wurden der Ames Test, der Dominant Lethal Test und der Micronucleus Test durchgeführt. Es wurden keine Hinweise auf einen mutagenen Effekt von Nifedipin gefunden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Talkum,
Mikrokristalline Cellulose,
Lactose-Monohydrat,
Croscarmellose-Natrium,
Stearinsäure,
Hochdisperses Siliciumdioxid,

Magnesiumstearat.
Filmüberzug:
Talkum,
Titandioxid (E 171),
Eisenoxid, gelb (E 172),
Eisenoxid, rot (E 172),
Hypromellose,
Macrogol 6000.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen aus PVC-/Aluminium-Folie.
20 und 50 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
1140 Wien
E-Mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–21506

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

18. Juli 1996 / 11. Juli 2013

10. Stand der Information

November 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:

Rezept- und apothekenpflichtig.