

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen
Tropfen zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen (entsprechend 20 Tropfen) enthält 20 mg Nifedipin

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- chronisch stabile Angina pectoris
- vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal Angina, Variant Angina)
- essentielle Hypertonie
- Hypertensiver Notfall

Hinweis:

Bei Patienten mit essentieller Hypertonie oder chronischer Angina pectoris, die mit Nifedipin in schnell freisetzenden Darreichungsformen (*Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen* gehört dazu) behandelt wurden, haben sich Hinweise auf einen dosisabhängigen Anstieg von Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems (z.B. Myokardinfarkt) und eine Erhöhung der Sterblichkeit ergeben. Daher ist Nifedipin bei diesen beiden Erkrankungen nur dann einzusetzen, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

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

In Abhängigkeit vom jeweiligen Krankheitsbild sollte die Richtdosis einschleichend erreicht werden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden, ggf. kann eine Dosisreduktion notwendig sein.

Patienten mit schwerer cerebrovasculärer Erkrankung sollten mit einer niedrigen Dosis behandelt werden.

Chronisch stabile Angina pectoris
3-mal täglich 10-20 mg Nifedipin.
Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

Vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
3-mal täglich 10-20 mg Nifedipin.
Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

Essentielle Hypertonie
3-mal täglich 10-20 mg Nifedipin.
Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

Hypertensiver Notfall
10 mg Nifedipin oral.
Bei ausbleibender oder ungenügender Wirkung kann frühestens nach ca. 30 Minuten eine erneute Gabe von 10 mg Nifedipin erfolgen. Bei kürzerem Einnahmeabstand und/oder höherer Dosierung können bedrohliche Erniedrigungen des Blutdrucks auftreten.

Nifedipin wird nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser, kein Grapefruitsaft!) am Besten morgens, mittags und abends, möglichst immer zu selben Uhrzeit, eingenommen.
Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann zu einer verzögerten, jedoch nicht verminderten Resorption führen.
Das Absetzen von Nifedipin - insbesondere bei hoher Dosierung - sollte schrittweise erfolgen. Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffes Nifedipin muss die Lösung sofort nach Entnahme aus der Flasche eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nifedipin darf nicht eingenommen werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Nifedipin oder einem der sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- höhergradiger Aortenstenose
- instabiler Angina pectoris
- akutem Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin (siehe Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Mitteln und sonstige Wechselwirkungen“)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 „Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit“)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- schwerer Hypotension mit weniger als 90 mmHg systolisch
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie (ein deutlicher Blutdruckabfall durch Vasodilatation kann entstehen)

Die spektrophotometrische Bestimmung von Vanillinmandelsäure im Urin kann unter Nifedipin zu falsch erhöhten Werten führen; die Bestimmung mittels HPLC bleibt unbeeinflusst.
In Einzelfällen von In-vitro-Fertilisation wurden Calcium-Antagonisten wie Nifedipin mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfregion von Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen können. In Fällen, bei denen wiederholte In-vitro-Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung dafür gefunden werden kann, sollten Calcium-Antagonisten wie Nifedipin als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Folgende Wechselwirkungen dieses Arzneimittels müssen beachtet werden:

Antihypertensiva, trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren
Verstärkung des antihypertensiven Effekts.

Beta-Rezeptorenblocker
Verstärkte Blutdrucksenkung, gelegentlich Auftreten einer Herzinsuffizienz.

Diltiazem
Diltiazem vermindert den Abbau von Nifedipin, evtl. Dosisreduktion von Nifedipin.

Chinidin
Abfall des Chinidin-Plasmaspiegels bzw. nach Absetzen von Nifedipin deutlicher Anstieg des Chinidin-Plasmaspiegels.

Digoxin, Theophyllin
Erhöhung des Digoxin- und Theophyllin-Plasmaspiegels (auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung achten, evtl. nach Bestimmung des Digoxin-Plasmaspiegels Reduktion der Glykosiddosis).

Quinupristin, Dalfopristin, Cimetidin
Erhöhung des Nifedipin-Plasmaspiegels.

Rifampicin
Aufgrund seiner enzyminduzierten Wirkung beschleunigt Rifampicin die Metabolisierung von Nifedipin. Es werden keine wirksamen Blutspiegel von Nifedipin erreicht.

Vincristin
Verminderung der Ausscheidung von Vincristin, Dosisreduktion.

Cephalosporine
Erhöhung der Cephalosporin-Plasmaspiegel.

Phenytoin
Wirkungsabschwächung von Nifedipin, evtl. Dosiserhöhung.

Tacrolimus
Erhöhung des Tacrolimus-Plasmaspiegels.

Wechselwirkungen aufgrund von Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4

Nifedipin wird über das Cytochrom-P450-3A4-System metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System induzieren oder hemmen, grundsätzlich zu Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit Nifedipin führen.

Inhibitoren des Cytochrom-P450-3A4-Systems wie Makrolide (z. B. Erythromycin), Fluoxetin, Nefazodon, Protease-Inhibitoren (z. B. Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir); Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol)
Erhöhung des Nifedipin-Plasmaspiegels.

Nach Erfahrungen mit dem Calcium-Antagonisten Nimodipin können folgende Wechselwirkungen mit Nifedipin nicht ausgeschlossen werden:

Carbamazepin, Phenobarbital
Abnahme des Nifedipin Plasmaspiegels.

Valproinsäure
Erhöhung des Nifedipin Plasmaspiegels.

Grapefruitsaft hemmt den oxidativen Abbau von Nifedipin, so dass erhöhte Nifedipin-Plasmaspiegel auftreten können.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Nifedipin, insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft, vor. Da tierexperimentelle Studien Hinweise auf teratogene Effekte ergeben haben (siehe Abschnitt 5.3 "Präklinische Daten zur Sicherheit"), darf Nifedipin in der Schwangerschaft nur bei vitaler Indikation und wenn keine Alternativtherapie zur Verfügung steht, angewendet werden. Dabei sind Mutter und Kind sorgfältig zu überwachen. Sollte es zu einer Exposition während des ersten Trimesters gekommen sein, sollte der Schwangeren eine Ultraschallfeindiagnostik angeboten werden.

Während der Stillzeit darf Nifedipin nicht angewendet werden, da der Wirkstoff aus Nifedipin in die Muttermilch übergeht und nur unzureichende Erfahrungen mit einer Anwendung in der Stillperiode vorliegen. Ist eine Behandlung mit Nifedipin während der Stillzeit zwingend erforderlich, muss abgestillt werden.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen so weit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig:	≥ 10 %
Häufig:	≥ 1 % - < 10 %
Gelegentlich:	≥ 0,1 % - < 1 %
Selten:	≥ 0,01 % - < 0,1 %
Sehr selten:	< 0,01 %, einschl. Einzelfälle

Blut- und Lymphsystem

Selten: Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, thrombozytopenische Purpura.

Sehr selten: Agranulozytose

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Selten: Hyperglykämie

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Häufig: Schwindel, Benommenheit, Schwächegefühl.

Gelegentlich: Nervosität, Schlafstörungen oder Schläfrigkeit, Parästhesien, Hypästhesien, Tremor.

Augen

Gelegentlich: Geringfügige, vorübergehende Änderung der optischen Wahrnehmung.

Selten: Schwachsichtigkeit

Herz-Kreislauf-System

Sehr häufig: Periphere Ödeme (aufgrund der Vasodilatation) insbesondere zu Beginn der Behandlung.

Häufig: Palpitationen
Gelegentlich: Tachykardie, Synkopen, hypotone Kreislaufreaktion.
Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es zum Auftreten von Angina-
pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer
Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen.
Sehr selten: Myokardinfarkt

Lunge

Gelegentlich: Dyspnoe

Haut

Häufig: Flush, Erythem, Erythromelalgie insbesondere zu Beginn der Behandlung.
Gelegentlich: Hautüberempfindlichkeitsreaktionen wie Pruritus, Exanthem, eine Schwellung
von Haut und Schleimhaut (Angioödem, Gesichtsödem), Schwitzen.
Selten: Urtikaria, Photodermatitis, Purpura.
Unter längerer Behandlung mit Nifedipin kann es zu Zahnfleischveränderungen
(z. B. Gingiva-Hyperplasie) kommen, die sich nach Absetzen der Therapie völlig
zurückbilden.
Sehr selten: Exfoliative Dermatitis

Nieren und ableitende Harnwege

Gelegentlich: Bei Niereninsuffizienz vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion.
Vermehrter Harndrang sowie eine vermehrte tägliche Urinausscheidung.

Leber und Galle

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (intrahepatische Cholestase, Transaminasenanstiege).
Selten: Ikterus

Gastrointestinaltrakt

Häufig: Übelkeit
Gelegentlich: Magen-Darm-Störungen wie Dyspepsie, Diarrhoe, Bauchschmerzen, Obstipation,
Blähungen, Erbrechen, Mundtrockenheit.
Selten: Völlegefühl, Aufstoßen und Anorexie.

Bewegungsapparat

Gelegentlich: Myalgien, Arthralgien, Muskelkrämpfe.

Geschlechtsorgane und Brust

Selten: Gynäkomastie, die nach Absetzen von Nifedipin reversibel ist.

Allgemeine Störungen

Gelegentlich: Müdigkeit, Unwohlsein
Selten: Allergische Allgemeinreaktionen wie z. B. Fieber, Schwellung des Kehlkopfes
(Kehlkopfödem), Kramp fzustand der Bronchialmuskulatur bis hin zu
lebensbedrohlicher Atemnot, die nach Absetzen der Therapie reversibel sind.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Nifedipin beobachtet:
Bewusstseinstrübung bis zum Koma, Blutdruckabfall, tachykarde/bardykarde
Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock
mit Lungenödem.

Therapie von Intoxikationen

Therapeutisch stehen die Giftelimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-
Verhältnisse im Vordergrund.

Nach oraler Ingestion ist eine ausgiebige Magenspülung - evtl. in Kombination mit einer Darmspülung - indiziert.
Insbesondere bei einer Vergiftung mit Retard-Präparaten ist eine möglichst vollständige Elimination, auch aus dem Dünndarm, anzustreben, um die sonst unvermeidliche Nachresorption der Wirksubstanz zu verhindern.
Bei der Gabe von Laxanzien ist allerdings die Hemmung der Darmmuskulatur bis zur Darmatonie unter Calcium-Antagonisten zu beachten. Nifedipin ist nicht dialysierbar; eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.
Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Beta-Sympathikomimetika behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich.
Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Calcium (1-2 g Calciumgluconat intravenös), Dopamin (bis 25 µg je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (bis 15 µg je kg Körpergewicht je Minute), Epinephrin bzw. Norepinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Arzneimittel orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht sein.
Die zusätzliche Flüssigkeits- und Volumenzufuhr sollte zurückhaltend und wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 1,4-Dihydropyridin-Derivat Calcium-Antagonist
ATC-Code: C08CA05

Nifedipin ist ein Calcium-Antagonist vom 1,4-Dihydropyridintyp. Calcium-Antagonisten hemmen den Calciumionen-Einstrom durch den langsamen Calcium-Kanal in der Zelle. Nifedipin wirkt vor allem an den glatten Muskelzellen der Koronararterien und an den peripheren Widerstandsgefäßen. 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. Der periphere Widerstand wird gesenkt.

Zu Beginn der Behandlung mit dem Calcium-Antagonisten 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. Beim Hypertoniker ist eine besonders deutliche Blutdruckabnahme nach Nifedipin zu beobachten.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff Nifedipin wird nach peroraler Nüchterneinnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nifedipin unterliegt einem „First-pass-Effekt“ in der Leber, so dass die systemische Verfügbarkeit oral verabreichten Nifedipins bei 50-70% liegt. Maximale Plasma- bzw. Serumkonzentrationen werden bei Gabe einer Nifedipin-haltigen Lösung nach ca. 15 Minuten, bei Gabe anderer Zubereitungen mit nicht retardierter Freisetzung nach 30-85 Minuten erreicht. Nifedipin wird zu 95-98% an Plasmaeiweiß (Albumin) gebunden. Für Nifedipin wurde ein mittleres Verteilungsvolumen V_{ss} von 0,77-1,12 l/kg gefunden.

Nifedipin wird in der Leber nahezu vollständig (hoher „First-pass-Effekt“) vor allem über oxidative Prozesse metabolisiert. Diese Metabolite zeigen keine pharmakodynamischen Aktivitäten. Weder die unveränderte Substanz noch der Metabolit M-1 werden in nennenswertem Maße renal eliminiert (< 0,1 % der Dosis). Die polaren Metaboliten M-2 und M-3 werden zu etwa 50% der Dosis im Urin gefunden (zum Teil in konjugierter Form), wobei der

überwiegende Teil innerhalb von 24 h ausgeschieden wird. Der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,7-3,4 Stunden (nicht retardierte Zubereitung).

Eine Kumulation der Substanz bei Dauertherapie nach üblicher Dosierung wurde nicht beschrieben.

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

In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen zur Mutagenität verliefen negativ, so dass eine mutagene Wirkung im Menschen hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann.

Eine Langzeituntersuchung (2 Jahre) an der Ratte ergab keine Hinweise auf tumorerzeugende Effekte von Nifedipin.

Experimentelle Studien haben bei drei Tierspezies (Ratte, Kaninchen, Maus) Hinweise auf teratogene Effekte (Gaumenspalten, kardiovaskuläre und digitale Anomalien) ergeben. Die Behandlung von Affen führte zu kleinen Plazenten und einer Unterentwicklung der Chorionzotten. Hypoxien und Azidosen wurden bei dieser Tierart ebenfalls beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol 200

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen!

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 30 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (N1)

Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung (N3)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
www.ratiopharm.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

6139.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung

13.02.1986

Verlängerung der Zulassung

07.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

September 2006

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig