

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Retardtablette enthält 20 mg Nifedipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Rosa, runde Tablette mit einseitiger Bruchkerbe

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung soll 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 schwerer cerebrovasculärer Erkrankung sollten mit einer niedrigen Dosis behandelt werden.

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

Chronisch stabile Angina pectoris

2-mal täglich 1 Retardtablette (entsprechend 40 mg Nifedipin pro Tag).

Bei Bedarf kann die Dosis stufenweise auf 2-mal täglich 2 Retardtabletten (entsprechend 80 mg Nifedipin pro Tag) erhöht werden.

Vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)

2-mal täglich 1 Retardtablette (entsprechend 40 mg Nifedipin pro Tag).

Bei Bedarf kann die Dosis stufenweise auf 2-mal täglich 2 Retardtabletten (entsprechend 80 mg Nifedipin pro Tag) erhöht werden.

Essentielle Hypertonie

2-mal täglich 1 Retardtablette (entsprechend 40 mg Nifedipin pro Tag).

Bei Bedarf kann die Dosis stufenweise auf 2-mal täglich 2 Retardtabletten (entsprechend 80 mg Nifedipin pro Tag) erhöht werden.

Bei der gleichzeitigen Gabe von Mitteln, die das Cytochrom P450 3A4-System hemmen oder induzieren, kann es erforderlich sein, die Nifedipin-Dosis anzupassen oder ggf. ganz auf die Anwendung von Nifedipin zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen**Kinder und Jugendliche**

Nifedipin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Nifedipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Derzeit verfügbare Daten zur Anwendung von Nifedipin bei Hypertonie werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Ältere Patienten

Die Pharmakokinetik von Nifedipin ist bei älteren Menschen verändert, so dass geringere Erhaltungsdosen Nifedipin erforderlich sein können als bei jüngeren Patienten.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden; ggf. kann in schweren Fällen eine Dosisreduktion erforderlich sein.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Ausgehend von den pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

In der Regel wird Nifedipin nach den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser), am besten morgens und abends, möglichst immer zur selben Uhrzeit, eingenommen.

Nifedipin darf nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann zu einer verzögerten, jedoch nicht verminderten Resorption führen.

Es wird empfohlen zwischen den Einzeldosierungen von Nifedipin einen Zeitabstand von 12 Stunden einzuhalten, jedoch nicht weniger als 4 Stunden.

Das Absetzen von Nifedipin – insbesondere bei hoher Dosierung – sollte schrittweise erfolgen.

Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffes Nifedipin sollen die Retardtabletten nicht geteilt werden, da sonst der durch die Lackierung erreichte Lichtschutz nicht mehr gewährleistet ist.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Nifedipin darf nicht eingenommen werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten 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)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen 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 auftreten)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert. Daher können Wirkstoffe, von denen bekannt ist, dass sie dieses Enzymsystem beeinflussen, den First-Pass-Metabolismus oder die Ausscheidung von Nifedipin verändern (siehe Abschnitt 4.5).

Die Plasmaspiegel von Nifedipin, können z.B. durch folgende Arzneimittel, die als Inhibitoren dieses Enzymsystems bekannt sind, erhöht werden:

- Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin)
- Anti-HIV-Arzneimittel, Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir)
- Antimykotika vom Imidazol-Typ (z.B. Ketoconazol)
- Antidepressiva: Nefazodon und Fluoxetin
- Quinupristin/Dalfopristin
- Valproinsäure
- Cimetidin

Wenn Nifedipin gleichzeitig mit einem dieser Arzneimittel angewendet wird, sollte der Blutdruck überwacht werden und, falls erforderlich, eine Verringerung der Nifedipin-Dosis in Betracht gezogen werden.

Zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen, siehe Abschnitt 4.2 und 4.6.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen**

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.

Sowohl das Ausmaß wie auch die Dauer der Interaktionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn Nifedipin zusammen mit den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln verabreicht werden soll.

Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4-System hemmen:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nifedipin und den nachfolgend aufgeführten Wirkstoffen, die als schwache oder mittelmäßige Inhibitoren dieses Enzymsystems bekannt sind, sollte der Blutdruck überwacht und ggf. die Nifedipin-Dosis angepasst bzw. verringert werden (siehe Abschnitt 4.4):

- Makrolid-Antibiotika (z.B. Erythromycin)
- Fluoxetin

- Nefazodon
- Anti-HIV-Arzneimittel, Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)
- Antimykotika vom Imidazol-Typ (z. B. Ketoconazol)
- Trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren
- Quinupristin/Dalfopristin
- Valproinsäure
- Cimetidin
- Cisaprid

Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4-System induzieren:

Antiepileptika (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin)

Bei gleichzeitiger Anwendung von Phenytoin und Nifedipin wird die Bioverfügbarkeit von Nifedipin vermindert und so seine Wirksamkeit geschwächt. Wenn beide Präparate gleichzeitig angewendet werden, sollte die klinische Reaktion auf Nifedipin beobachtet und gegebenenfalls eine Steigerung der Nifedipin-Dosis erwogen werden. Eine Dosisanpassung nach Beendigung der Phenytoin-Therapie kann erforderlich sein. Formale Studien zur Untersuchung möglicher Interaktionen zwischen Nifedipin und Carbamazepin oder Phenobarbital wurden nicht durchgeführt. Nach Erfahrungen mit dem strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital, aufgrund deren enzyminduzierender Wirkung, zu verringerten Plasmakonzentrationen und damit zu einer abgeschwächten Wirkung von Nifedipin führen kann.

Rifampicin

Aufgrund seiner enzyminduzierenden Wirkung beschleunigt Rifampicin die Metabolisierung von Nifedipin. Rifampicin darf nicht gleichzeitig mit Nifedipin angewendet werden, da keine wirksamen Plasmaspiegel von Nifedipin erreicht werden (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkungen von Nifedipin auf andere Arzneimittel:

Blutdrucksenkende Arzneimittel

Durch Nifedipin kann der blutdrucksenkende Effekt von gleichzeitig verabreichten Antihypertensiva verstärkt werden, wie z. B.:

- Diuretika
- Beta-Rezeptorenblocker
- ACE-Inhibitoren
- Angiotensin (AT1)-Rezeptorantagonisten
- Andere Calciumantagonisten
- Alpha-Rezeptorenblocker
- PDE 5-Inhibitoren
- Alpha-Methyldopa

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern wurde gelegentlich das Auftreten bzw. eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz beobachtet. Die Patienten sollten deshalb sorgfältig überwacht werden.

Digoxin, Theophyllin

Nifedipin kann eine Erhöhung des Digoxin- und Theophyllin-Plasmaspiegels bewirken. Der Patient soll auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung überwacht und der Plasmaspiegel kontrolliert werden. Ggf. ist die Glykosiddosis zu verringern.

Vincristin

Nifedipin vermindert die Ausscheidung von Vincristin, wodurch die Nebenwirkungen von Vincristin zunehmen können. Eine Dosisverminderung von Vincristin sollte daher in Betracht gezogen werden.

Cephalosporine

Bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen (z. B. Cefixim) und Nifedipin wurden erhöhte Cephalosporin-Plasmaspiegel beobachtet.

Chinidin

In Einzelfällen bewirkt Nifedipin einen Abfall des Chinidin-Plasmaspiegels bzw. das Absetzen von Nifedipin einen deutlichen Anstieg des Chinidin-Plasmaspiegels, so dass bei kombinierter Therapie die Kontrolle des Chinidin-Plasmaspiegels empfohlen wird. In anderen Fällen wurde über einen Anstieg der Nifedipin-Plasmakonzentration infolge von Chinidin berichtet. Bei der gleichzeitigen Anwendung der beiden Arzneimittel wird deshalb empfohlen, den Blutdruck sorgfältig zu überwachen und ggf. die Nifedipin-Dosis zu verringern.

Tacrolimus

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.

Andere Arten von Wechselwirkungen

Die spektrometrische Bestimmung von Vanillinmandelsäure im Urin kann unter Nifedipin zu falsch erhöhten Werten führen; die Bestimmung mittels HPLC bleibt unbeeinflusst.

Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft

Durch Grapefruitsaft wird das Cytochrom P450 3A4-System gehemmt. Aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus und einer verlangsamten Ausscheidung kann der Blutspiegel von Nifedipin erhöht und die Wirkungsdauer verlängert sein, wodurch die blutdrucksenkende Wirkung verstärkt sein kann. Dieser Effekt hält über mindestens 3 Tage nach der letzten Einnahme von Grapefruitsaft an. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Nifedipin-Behandlung ist deshalb der Genuss von Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Erfahrungen aus geeigneten und kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren liegen nicht vor. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine embryotoxische, plazentotoxische und fetotoxische Wirkung infolge der Nifedipineinwirkung während oder nach der Organogenese (siehe Abschnitt 5.3).

Aus der klinischen Erfahrung ist kein spezifisches pränatales Risiko erkennbar, obwohl über eine Zunahme von Fällen mit perinataler Asphyxie, Kaiserschnittentbindung sowie Frühreife und intrauterine Wachstumsverzögerung berichtet wurde. Es ist unklar, ob

diese Beobachtungen auf den zugrunde liegenden Bluthochdruck, seine Behandlung oder auf einen spezifischen Effekt des Wirkstoffs zurückzuführen sind.

Der derzeitige Erkenntnisstand ist nicht geeignet, schädliche Arzneimittelwirkungen auf das Ungeborene und den Säugling auszuschließen. Daher sollte Nifedipin nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Nifedipin. Jegliche Anwendung von Nifedipin in der Schwangerschaft sollte erst nach sehr sorgfältiger individueller Nutzen-Risikobewertung erfolgen und nur dann in Betracht gezogen werden, wenn alle anderen Behandlungsmöglichkeiten nicht in Frage kommen oder sich als ineffektiv erwiesen haben.

Wenn Nifedipin zusammen mit intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat angewendet wird, muss der Blutdruck sorgfältig überwacht werden, da ein übermäßiger, sowohl die Mutter wie auch den Fetus schädigender Blutdruckabfall auftreten kann.

Stillzeit

Nifedipin sollte nicht während der Stillzeit angewendet werden, da Nifedipin in die Muttermilch übergeht. Die Nifedipin-Konzentration in der Muttermilch ist annähernd vergleichbar mit der Serum-Konzentration der Mutter. Für schnell freisetzende Formulierungen wird empfohlen erst 3–4 Stunden nach der Arzneimiteleinahme zu stillen um die Nifedipin-Exposition für den Säugling möglichst gering zu halten. Für Formulierungen mit verzögerter Wirkstofffreigabe ist ein Abstillen empfohlen.

In-vitro-Fertilisation

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, bei denen wiederholte In-vitro-Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung dafür 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

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

Die Häufigkeit der unter Nifedipin gemeldeten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist in der nachstehenden Tabelle zusammengefasst. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen

nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), Sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle auf Seite 4

Bei Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie kann infolge der Vasodilatation ein deutlicher Blutdruckabfall auftreten.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Nifedipin beobachtet:

Bewusstseinsstrübung bis zum Koma, Blutdruckabfall, tachykarder/bradykarder Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem.

Therapie von Intoxikationen

Therapeutisch stehen die Giftelelimination 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 Plasmasproteinbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Beta-Sympathomimetika 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 hoch normal 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. Eine besonders deutliche Blutdruckabnahme nach Nifedipin ist beim Hypertoniker zu beobachten.

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

Der Wirkstoff Nifedipin wird nach peroraler Nüchtereinnahme nahezu vollständig resorbiert. Nifedipin unterliegt einem „First-pass-Effekt“ in der Leber, so dass die systemische Verfügbarkeit oral verabreichten schnell freisetzenden 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 Plasmaprotein (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 unverän-

derte 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

Die präklinischen Daten, die auf konventionellen Studien zur akuten Toxizität, chronischen Toxizität und zum mutagenen und tumorerzeugenden Potential basieren, lassen keine besondere Gefährdung für den Menschen erkennen.

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 Tierarten (Ratte, Kaninchen, Maus) Hinweise auf teratogene Effekte ergeben, einschließlich digitaler Anomalien, Fehlbildungen der Extremitäten, Gaumenspalten, Brustbeinspalten und Fehlbildungen der Rippen. Die digitalen Anomalien und die Fehlbildungen der Extremitäten sind möglicherweise auf die eingeschränkte uterine Durchblutung zurückzuführen; sie traten aber auch bei Tieren auf, die Nifedipin nur nach der Organogenese erhalten hatten. Infolge der Nifedipingabe traten verschiedene embryotoxische, plazentotoxische und fetotoxische Effekte auf, einschließlich verkrüppelte Feten bei Ratten, Mäusen und Kaninchen, kleine Plazenten und unterentwickelte Chorionzotten bei Affen. Absterben von Embryonen und Feten bei Ratten, Mäusen und Kaninchen sowie verlängerte Trächtigkeiten und verringerte Überlebensraten bei neugeborenen Ratten (andere Tierarten wurden hierauf nicht untersucht). Alle Dosen die in experimentellen Untersuchungen teratogene, embryotoxische und fetotoxische Effekte zur Folge hatten, wirkten auch toxisch auf die Muttertiere und waren um ein Mehrfaches höher als die empfohlene Höchstdosis für den Menschen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Macrogol 6000, Croscarmellose-Natrium, Talkum, Stearinsäure, Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172).

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, Thrombozytopenische Purpura	Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktionen, Allergisches Ödem/Angioödem (einschließlich Larynxödem ¹), Pruritus, Exanthem	Urtikaria		Anaphylaktische/Anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Angstreaktionen Schlafstörungen			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Benommenheit Schwächegefühl	Migräne Tremor Par-/Dysästhesie Schläfrigkeit/ Müdigkeit Nervosität			Hypästhesie
Augenerkrankungen			Sehstörungen			Augenschmerzen
Herzerkrankungen		Palpitationen	Tachykardie Schmerzen im Brustraum (Angina pectoris ²)		Myokardinfarkt ²	
Gefäßerkrankungen	Periphere Ödeme	Vasodilatation (z. B. Flush)	Hypotonie Synkope			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten Verstopfte Nase Dyspnoe			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation Nausea	Gastrointestinale Schmerzen und Bauchschmerzen Dyspepsie Flatulenz Mundtrockenheit	Gingivahyperplasie Anorexie Völlegefühl Aufstoßen		Emesis Ösophagitis
Leber- und Gallenerkrankungen			Vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte	Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythromelalgie, insbesondere zu Beginn der Behandlung, Schwitzen	Erythem	Allergische Photosensitivität Palpable Purpura	Exfoliative Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Muskelkrämpfe Geschwollene Gelenke Myalgie			Arthralgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			Polyurie Dysurie Bei Niereninsuffizienz vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion möglich.			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunktion	Gynäkomastie, die nach Absetzen von Nifedipin reversibel ist.		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Allgemeines Unwohlsein	Unspezifische Schmerzen Schüttelfrost			

¹ = kann zu lebensbedrohlichem Verlauf führen

² = Gelegentlich kann es insbesondere zu Beginn der Behandlung zum Auftreten von Angina pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen. Vereinzelt ist das Auftreten eines Herzinfarkts beschrieben worden.

6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PVC-/Aluminium-Blister:

5 Jahre

HDPE-Flasche:

4 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

Packung mit 30 Retardtabletten

Packung mit 50 Retardtabletten

Packung mit 100 Retardtabletten

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung**

Keine speziellen Hinweise.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

32328.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

04. Juni 1997

Datum der letzten Verlängerung der Zulas-
sung:

13. März 2008

10. STAND DER INFORMATION

März 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH zur Bioverfügbarkeit von Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten

Für **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung des gleichartig zusammengesetzten Präparates **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** dokumentiert, welche 1993 an 20 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Nifedipin nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat:

	Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten (MW ± SD)	Referenz- präparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	43,88 ± 16,53	51,40 ± 21,17
PTF [%]	129,12 ± 55,81	157,87 ± 73,87
AUC_{0-12} [h × ng/ml]	274,6 ± 105,6	283,1 ± 114,2

C_{max} maximale Plasmakonzentration
PTF peak trough fluctuation
 AUC_{0-12} Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW arithmetischer Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz- entscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat: 97,0 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

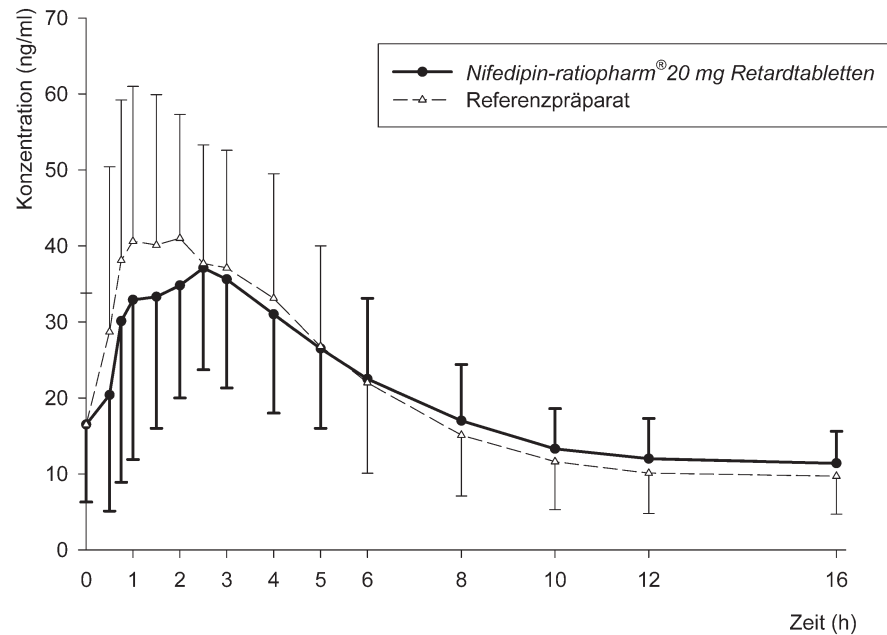


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Nifedipin nach Mehrfachgabe von 1 Retardtablette **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg Retardtabletten** bzw. Referenzpräparat.