

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Nivadil
8 mg Hartkapsel, retardiert

Nivadil forte
16 mg Hartkapsel, retardiert

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nivadil
1 Hartkapsel, retardiert enthält 8 mg Nilvadipin.

Nivadil forte
1 Hartkapsel, retardiert enthält 16 mg Nilvadipin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel, retardiert

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung der essentiellen Hypertonie.
Nivadil wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Höhe der Dosis sollte individuell nach dem Ansprechen des Blutdrucks festgelegt werden. Die Startdosis sollte morgens 1 × 8 mg Nilvadipin, retardiert (1 × 1 Nivadil Hartkapsel, retardiert) sein. Bei der Mehrzahl der Patienten ist in der Dauertherapie 8 mg Nilvadipin, retardiert täglich ausreichend.

Etwa ein Drittel der Patienten benötigt eine Dosis von 16 mg Nilvadipin, retardiert, um eine ausreichende Blutdrucksenkung zu erreichen, wenn nach 2–4 Wochen mit 8 mg kein adäquater antihypertensiver Effekt nachweisbar ist. Für diese Patienten wird aus Compliance Gründen die Gabe von 1 × 16 mg Nilvadipin, retardiert (1 × 1 Nivadil forte Hartkapsel, retardiert) empfohlen.

Bei Patienten mit Leberzirrhose soll die Dosis von 8 mg Nilvadipin, retardiert nicht erhöht werden, da der Abbau des Medikaments verzögert sein kann.

◆ Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre

Die Wirksamkeit und Sicherheit der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahre nicht empfohlen.

◆ Ältere Patienten

Bei älteren Patienten kann der Nilvadipin-Plasmaspiegel höher sein als bei jüngeren Patienten, daher sollte eine Dosiserhöhung bei älteren Patienten nur unter sorgfältiger Überwachung erfolgen.

Art der Anwendung

Die Hartkapsel, retardiert soll morgens unzerkaut mit etwas Flüssigkeit geschluckt werden. Sie kann nach dem Frühstück eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Nivadil bzw. Nivadil forte darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile;
- Herz-Kreislauf-Schock;
- innerhalb der ersten 4 Wochen nach akutem Myokardinfarkt;
- bei instabiler Angina pectoris;
- bei ausgeprägter Aortenstenose.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nivadil bzw. Nivadil forte sollte nur bei strengster Indikation und mit Vorsicht angewendet werden bei:

- Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, Dialyse-Patienten), da noch keine ausreichenden Therapieerfahrungen vorliegen;
- dekompensierter Herzinsuffizienz;
- Patienten mit leichter Bradykardie, AV Block I. Grades oder verlängertem PR-Intervall sollten genau beobachtet werden;
- Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion;
- Cimetidin und in geringerem Maße andere Histamin H₂-Antagonisten können zu einer Erhöhung der Nilvadipin-Plasmaplasma-konzentration führen;
- Nilvadipin wird durch das CYP3A4-Enzymsystem metabolisiert. Daher sollte eine Kombination mit Arzneimitteln, die CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5). Aus demselben Grund ist die gleichzeitige Einnahme mit Grapefruitsaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.5).

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es gelegentlich zum Auftreten von Angina pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schwere der Anfälle kommen.

Sehr selten ist über das Auftreten von Myokardinfarkten berichtet worden.

Kinder und Jugendliche

Sicherheit und Wirksamkeit von Nivadil bzw. Nivadil forte wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die antihypertensive Wirkung von Nilvadipin kann durch andere blutdrucksenkende Medikamente oder trizyklische Antidepressiva verstärkt werden. Obwohl bisher in klinischen Prüfungen keine Hinweise auf eine negativ-inotrope Wirkung beobachtet wurden, ist bei gleichzeitiger Anwendung von Nilvadipin und Betarezeptorenblockern eine sorgfältige Überwachung des Patienten angezeigt, da bei kombinierter Gabe eine Herzinsuffizienz auftreten kann.

Bestimmte strukturverwandte Arzneimittel können die negativ-inotrope Wirkung von Antiarrhythmika wie Amiodaron und Chinidin verstärken. In Einzelfällen wurde bei gleich-

zeitiger Therapie mit anderen Arzneimitteln der gleichen Wirkstoffgruppe ein Abfall des Chinidin-Plasmaspiegels beobachtet, so dass bei kombinierter Therapie die Kontrolle des Chinidin-Plasmaspiegels empfohlen wird. Über Nivadil bzw. Nivadil forte liegen hierzu keine Beobachtungen vor.

Von anderen Calciumantagonisten der Dihydropyridingruppe wurde berichtet, dass sie die Plasmakonzentration von gleichzeitig verabreichtem Ciclosporin erhöhen. Bis weitere klinische Daten bezüglich der gleichzeitigen Gabe von Nilvadipin und Ciclosporin verfügbar sind, wird empfohlen, dass Ciclosporin-Plasmaspiegel während der Kom-medikation von Nivadil bzw. Nivadil forte und Ciclosporin kontrolliert werden.

In-vitro-Studien zeigen, dass Nilvadipin durch das Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) metabolisiert wird. Da Nilvadipin durch das Cytochrom P450 in der Leber metabolisiert wird, können andere medikamentöse Substanzen oder auch Nahrungsbestandteile, die dieses System anregen oder unterdrücken, die Plasmakonzentration von Nilvadipin beeinflussen. Nilvadipin sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn es gleichzeitig mit CYP3A4-Inhibitoren verwendet wird wie: Antiproteasen (z. B. Ritonavir, Saquinavir), Ketokonazol, Itraconazol, Erythromycin und Clarithromycin, Tacrolimus, Cyclosporin, Rifampicin. Obgleich keine Erfahrungen mit Nivadil bzw. Nivadil forte in dieser Hinsicht vorliegen, wird empfohlen, bei Beginn einer gleichzeitigen Verabreichung von Nivadil bzw. Nivadil forte mit diesen Substanzen den Patienten sorgfältig zu überwachen.

Von Antikonvulsiva, die Cytochrom P450 induzieren, wurde berichtet, dass sie die Bioverfügbarkeit von Dihydropyridinen verringern. Obgleich in dieser Hinsicht keine Erfahrung mit Nivadil bzw. Nivadil forte vorliegt, wird empfohlen, Nivadil bzw. Nivadil forte nicht bei Patienten anzuwenden, die gleichzeitig mit enzyminduzierenden Antikonvulsiva behandelt werden, wie Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital.

Die gleichzeitige Gabe von Cimetidin und in geringerem Ausmaß anderen strukturverwandten Stoffen führte in einer Interaktionsstudie im Durchschnitt zu einer Verdoppelung des Nilvadipin-Plasmaspiegels. Daher sollte die tägliche Dosierung von 1 × 8 mg Nilvadipin bei gleichzeitiger Anwendung von Nilvadipin und Cimetidin nicht überschritten werden.

Bei der gemeinsamen Gabe von Nilvadipin und Grapefruitsaft wurde, wie bei anderen Calciumantagonisten der Dihydropyridingruppe, über stärker ansteigende Blutkonzentrationen von Nilvadipin berichtet als bei der Gabe mit Wasser.

Nilvadipin kann in seltenen Fällen eine Erhöhung des Digoxin-Plasmaspiegels bewirken, so dass die Kontrolle dieses Plasmaspiegels empfohlen wird.

In einer Tierstudie trat bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil und intravenösem Dantrolen eine Hyperkaliämie auf, begleitet von ventrikulärem Flimmern und Kreislaufkollaps. Die Relevanz dieser Ergebnisse für Nilvadipin ist nicht bekannt; es kann jedoch

ein Risiko nicht ausgeschlossen werden, dass diese Ereignisse klinisch auftreten, wenn Nilvadipin zusammen mit Dantrolen verabreicht wird.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit Nilvadipin während der Schwangerschaft vor. Die Gruppe der Dihydropyridine zeigte das Potential, den Geburtsvorgang zu verlängern, was mit Nilvadipin nicht beobachtet wurde.

Nilvadipin darf in der gesamten Schwangerschaft und Stillzeit nicht eingenommen werden, da noch keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen. In vorklinischen Untersuchungen ergaben sich keine Hinweise auf eine Schädigung des Ungeborenen.

Experimentelle Untersuchungen zeigten, dass der Wirkstoff Nilvadipin (oder seine Metaboliten) in die Muttermilch übertritt. Da keine Erfahrungen über mögliche Auswirkungen auf den Säugling vorliegen, sollte abgestillt werden, wenn während der Stillzeit eine Behandlung mit Nilvadipin notwendig ist.

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

Es wurden keine Studien über die Auswirkungen auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Behandlung des Bluthochdruckes mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen (wie z.B. Schwindel) kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dieses gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

| | |
|---------------|--|
| Sehr häufig | (≥ 1/10) |
| Häufig | (≥ 1/100 bis < 1/10) |
| Gelegentlich | (≥ 1/1.000 bis < 1/100) |
| Selten | (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) |
| Sehr selten | (< 1/10.000) |
| Nicht bekannt | (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) |

Begleiterscheinungen können insbesondere zu Beginn der Behandlung auftreten.

Herz-Kreislauf- und Gefäßsystem

Häufig: Ödeme aufgrund der Erweiterung der Blutgefäße

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen, Kreislauf-Fehlregulationen wie z.B. eine Bluthochdruckkrise, aber auch starker Blutdruckabfall

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.

Sehr selten ist das Auftreten eines Herzinfarktes beschrieben worden.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Anämie

Sehr selten: Leukopenie oder Thrombopenie

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Kopfschmerzen, Schwindel

Gelegentlich: Müdigkeit, weitere zentralnervöse Beschwerden wie z.B. Nervosität, Schlaflosigkeit

Augenerkrankungen

Selten: Augendruck, Sehbeschwerden wie z.B. Augenflimmern

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Selten: Atemnot, Beschwerden im Nasen-Rachenraum wie z.B. Nasenbluten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Beschwerden des Magen-Darm-Traktes wie Übelkeit, Völlegefühl, Magendruck, Durchfall, Verstopfung

Selten: Erbrechen, außergewöhnlicher Appetit, sowohl Gewichtszunahme als auch -abnahme, Mundtrockenheit

Sehr selten: Gingivahyperplasie

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Selten: Pollakisurie

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Gesichtsbzw. Hautrötung mit Wärmegefühl (Flush)

Gelegentlich: Hautüberempfindlichkeitsreaktionen wie Juckreiz, Exanthem, Erythem, Brennen der Haut

Selten: Parästhesien

Sehr selten: Kältegefühl in den Gliedmaßen, Haarausfall

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Gelegentlich: Tremor, Muskel- und Gelenkschmerzen, schwere Arme oder Beine

Selten: Nackenschmerzen, Druckgefühl im Brustbereich

Allgemeine Erkrankungen

Selten: Schwitzen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (Transaminasenanstieg, Anstieg der alkalischen Phosphatase), die nach Absetzen des Arzneimittels reversibel waren.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Selten: Potenzstörungen

Sehr selten: Gynäkomastie

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: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome der Intoxikation

Im Allgemeinen entwickeln sich klinische Symptome einer Überdosierung mit Calciumantagonisten innerhalb von 30 bis 60 Minuten nach der Einnahme einer Dosis, die fünf- bis zehnfach höher liegt als die therapeutische Dosis.

Erfahrungen bei akuten Überdosierungen von Nivadil bzw. Nivadil forte liegen nicht vor. In Abhängigkeit vom Ausmaß der Überdosierung können theoretisch erwartet werden: Hypotonie, elektrophysiologische Auswirkungen (Sinusbradykardie, verlängerte AV-Überleitung, AV-Block II. und III. Grades, reflektorische Tachykardie können auch festgestellt werden), Wirkungen auf das zentrale Nervensystem (Benommenheit, Verwirrung und selten Krampfanfälle), gastrointestinale Symptome (Übelkeit und Erbrechen), Kopfschmerzen, Flush und metabolische Wirkungen (Hyperglykämie).

Therapie von Intoxikationen

Bei einer Intoxikation ist eine Behandlung im Krankenhaus notwendig. Symptomatische Behandlung und fortlaufende EKG-Überwachung sind erforderlich.

Da kein spezifisches Antidot bekannt ist, sollte sich die Therapie nach der klinischen Symptomatik richten. Wird die Intoxikation rechtzeitig erkannt, sind die sofortige Gabe von Kohle und eine Magenspülung zu empfehlen.

Bei der Gabe von Laxantien ist allerdings die Hemmung der Darmmuskulatur bis zur Darmatonie unter Calciumantagonisten zu beachten.

Eine intravenöse (Dosierung 0,2 ml/kg Körpergewicht) Injektion von Calcium (vorzugsweise 10 ml einer Calciumchloridlösung 10%) sollte über einen Zeitraum von 5 Minuten gegeben werden bis zu einer Gesamtdosis von 10 ml 10%. Dadurch werden Myocardkontraktilität, Sinusrhythmus und atrioventrikuläre Überleitung verbessert. Die Behandlung kann alle 15 bis 20 Minuten (bis zu einer Gesamtmenge von vier Dosen) basierend auf dem Ansprechen des Patienten wiederholt werden.

Eine Hämodialyse ist wegen fehlender Dialysierbarkeit von Nilvadipin nicht sinnvoll, eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Beta-sympathomimetika behandelt, bei lebensbedrohlicher Bradykardie 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 Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden.

Die zusätzliche Flüssigkeits- oder Volumenzufuhr sollte wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle zurückhaltend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumantagonisten
ATC-Code: C08CA10

Der Wirkstoff Nivadipin hemmt in sehr niedrigen Konzentrationen den Einstrom von Calcium in die Zelle der glatten Gefäßmuskulatur und bewirkt dadurch eine Vasodilatation. Der myogene Gefäßwandtonus wird verringert und der periphere Gefäßwiderstand herabgesetzt. Dies wiederum führt zur Senkung eines erhöhten Blutdrucks.

Nivadipin beeinflusst im therapeutischen Dosisbereich nicht die Erregungsleitung im Herzen.

Bei Hypertonikern führt Nivadipin etwa 2 Stunden nach oraler Gabe zu einer dosisabhängigen Blutdrucksenkung. In der Dauertherapie wird die maximale Drucksenkung nach 3–4 Wochen erreicht.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nivadipin wird in gelöster Form mit einer Halbwertszeit von 5 bis 10 min sehr rasch aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Maximale Plasmaspiegel (C_{max}) werden nach ca. 40 min (T_{max}) erreicht. Für Dosen zwischen 6 und 16 mg wurde dosisabhängiges pharmakokinetisches Verhalten gefunden.

Verteilung

Nivadipin wird ebenso wie seine polaren Metaboliten zu etwa 98–99 % an Plasmaproteine gebunden. Nivadipin verteilt sich schnell und gut im Gewebe und unterliegt einer langsamen Rückverteilung. Infolge eines ausgeprägten First-Pass-Effektes, liegt die absolute Bioverfügbarkeit bei 14–19 %. Damit ergibt sich für das apparente Verteilungsvolumen nach einmaliger Gabe ein Wert von 1 l/kg und nach Mehrfachgabe von 3,9 l/kg.

Unter Dauertherapie kommt es bei einmal täglicher Applikation von Nivadipin praktisch zu keiner Kumulation bezüglich C_{max}

oder AUC. Die Predose-Werte kumulieren um das 1,5fache infolge der Auffüllung des Gewebekompartiments. Der Steady-State wird nach 4–5 Tagen erreicht.

Biotransformation

Nivadipin wird in der Leber fast vollständig in polare, pharmakodynamisch inaktive Metaboliten umgewandelt.

Elimination

Bei der Elimination erscheint im Urin nur 0,1 %, in den Faeces weniger als 0,2 % der oralen Dosis als unveränderte Substanz. Die Metaboliten werden zu 70–80 % renal und der Rest mit den Faeces ausgeschieden. Die terminale Halbwertszeit für die wirksame Substanz beträgt ca. 15–20 h.

Niereninsuffizienz hat nach bisherigen Erkenntnissen keinen Einfluss auf die Elimination.

Daten bei schweren Nierenfunktionsstörungen liegen bislang nicht vor.

Bei älteren Personen waren keine Veränderungen der Pharmakokinetik feststellbar.

Bei Leberzirrhose ist, infolge des verminderten First-Pass-Effektes, die Bioverfügbarkeit um das 2 bis 3fache erhöht. Daher sollte nach bisherigen Erkenntnissen eine Tagesdosis von 1 × 8 mg Nivadipin nicht überschritten werden.

Im Tierversuch (Ratte) wurde nachgewiesen, dass Nivadipin sowohl die Blut-Hirn-Schranke als auch die Plazentaschranke passieren kann und in die Muttermilch übertritt.

Bioverfügbarkeit

Aus der Arzneiform Retard-Pellets wird Nivadipin pH-unabhängig freigesetzt. Die relative Bioverfügbarkeit von Nivadipin Retard-Pellets liegt bei 60–70 % bezogen auf eine orale Lösung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Die orale LD_{50} von Nivadipin beträgt für Hunde 480 mg/kg.

Bei Mäusen liegt sie um mehr als das Doppelte und bei Ratten um mehr als das Dreifache höher.

Nach einer pharmakodynamisch durch periphere Gefäßerweiterung bedingten Rötung an Mundschleimhäuten, Conjunctiva, sowie unbehaarten Körperteilen (Ohren, Bauchhaut) traten bei den Hunden folgende Vergiftungserscheinungen auf:

Hyperpnoe, Streckbewegungen, Speichelfluss, Erbrechen, Diarrhö und Kollaps. Nach hohen Dosen (ab 320 mg/kg) außerdem Ptosis, Nickhautdilatation und Schleimhautblässe. Tödlich vergiftete Tiere starben nach 6 Stunden bis zu 3 Tagen nach Anwendung.

Chronische Toxizität

In mehreren Versuchen an Ratten und Hunden mit Laufzeiten von bis zu 53 Wochen zeigten sich lediglich nach extremer Überdosierung vereinzelt Hinweise auf überhöhte pharmakodynamische Effekte oder Gegenregulationen. Bei Hunden treten bei Gabe von Nivadipin dosisabhängig Hämorrhagien, Entzündungen und Fibrosen am

rechten Herzvorhof auf. Die Dosis 40 mg/Hund (etwa 9 mg/kg) wurde schädigungslos vertragen.

Ein Vergleich der Serumkonzentration ergibt bei Anwendung der maximalen humantherapeutischen Dosis (16 mg/Tag) einen 31fachen Sicherheitsabstand. Besondere toxische Wirkungen fehlten an beiden Spezies. Nach langfristiger Applikation von Nivadipin in hohen Dosierungen aufgetretene Gingivahyperplasien, wie sie auch nach anderen Calciumantagonisten und nach Hydantoin-Verbindungen an Mensch und Tier beobachtet wurden, waren nach Absetzen der Medikation reversibel.

Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Ausführliche Mutagenitätsuntersuchungen an mehreren Systemen verliefen negativ.

Untersuchungen an Mäusen und Ratten ergaben keine Hinweise auf ein tumorogenes Potential von Nivadipin. Bei der Maus traten im Bereich des Urogenitaltraktes dosisabhängig entzündliche Prozesse und Blutungen auf.

Reproduktionstoxizität

Embryotoxizitätsuntersuchungen an Ratten und Kaninchen haben keine Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben.

Bei Ratten traten nach Gabe von 10 mg/kg/KG/Tag am Ende der Trächtigkeit Tragzeitveränderungen und Dystokie auf. Als Folge davon wurde bei den Neugeborenen eine erhöhte Sterblichkeit beobachtet.

Untersuchungen an der Ratte haben keine Anhaltspunkte für Fertilitätsstörungen ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Gelatine, Povidon (K-Wert 25), Croscarmellose-Natrium, Eisen(II,III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172), Eisen (III)-oxid (E 172), Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Faltschachteln mit Blisterstreifen

Packungsgrößen:

30 Hartkapseln, retardiert
50 Hartkapseln, retardiert
100 Hartkapseln, retardiert

Klinikpackung mit 500 (10 × 50) Hartkapseln, retardiert

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen
für die Beseitigung und sonstige
Hinweise zur Handhabung**

keine

7. INHABER DER ZULASSUNG

Astellas Pharma GmbH
Postfach 50 01 66
80971 München
Tel.: (0 89) 45 44-01
Fax: (0 89) 45 44-13 29
Internet: www.astellas.com/de

Pharmazeutischer Unternehmer
Dolorgiet GmbH & Co. KG
Otto-von-Guericke-Straße 1
53757 Sankt Augustin
Tel.: (02241) 317-0
Fax: (02241) 317-390
E-Mail: info@dolorgiet.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Nivadil
Zul.-Nr. 15902.00.00

Nivadil forte
Zul.-Nr. 15902.01.00

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

Datum der Erteilung der Zulassung
21. August 1992

Datum der Verlängerung der Zulassung
24. März 2010

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt