

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

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

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tropfen zum Einnehmen, Lösung

Gelbe, ölige Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

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

Hinweis:

Bei Patienten mit essentieller (nicht-organbedingter) Hypertonie oder chronischer Angina pectoris, die mit Nifedipin in schnell freisetzenen Darreichungsformen (**Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen** gehört dazu) behandelt wurden, haben sich Hinweise auf einen dosisabhängigen Anstieg von Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems (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 und Art der AnwendungDosierung

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 zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit einer niedrigen Dosis behandelt werden.

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

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.

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 AnwendungZum Einnehmen

Nifedipin wird nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser), am besten morgens, mittags 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.

Wenn von schnell freisetzenen Darreichungsformen, wie z.B. **Nifedipin-ratiopharm 20 mg/ml**, Einzeldosen von 20 mg angewendet werden, sollte zwischen den Dosen ein Intervall von mindestens 2 Stunden eingehalten werden.

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

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

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:

- 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 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 auftreten)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Die Einnahme von schnell freisetzenen Nifedipin-Darreichungsformen kann einen übermäßigen Blutdruckabfall mit Reflex tachykardie hervorrufen, was zu kardiovaskulären Komplikationen führen kann.

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 Schweregrad der Anfälle kommen.

Sehr selten ist über das Auftreten von Myokardinfarkten berichtet worden.

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.

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, Protease-Inhibitoren (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 uneinflusst.

Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Grapefruitsaft

Durch Grapefruitsaft wird das Cytochrom-P450 3A4-System gehemmt. Aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus und einer verlangsamten Aus-

scheidung 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 freisetzen Formulierungen wird empfohlen erst 3–4 Stunden nach der Arzneimittelaufnahme zu stillen um die Nifedipin-Exposition für den Säugling möglichst gering zu halten. Für Formulierungen mit verzögerter Wirkstoffabgabe ist ein Abstillen empfohlen.

In-vitro-Fertilisation

In Einzelfällen von In-vitro-Fertilisation wurden Calciumantagonisten wie Nifedipin mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfreizung 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 Präparatwechsel 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

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

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/Angio-ödem (einschließlich Larynxödem ¹) Pruritus Exanthem	Urtikaria		Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
Psychiatrische Erkrankungen			Angstreaktionen Schlafstörungen			
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyperglykämie		
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

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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.

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:

Bewusstseinsstörung bis zum Koma, Blutdruckabfall, tachykarde/bradykarde 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 Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder β -Sympathomimetika behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachtherapie erforderlich.

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Calcium (1–2 g Calciumgluconat intra-

venös), Dopamin (bis 25 μ g je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (bis 15 μ g 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-Dihydropyridin-Typ. 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 Nüchterninnahme nahezu vollständig resorbiert. Nifedipin unterliegt einem „First-pass-Effekt“ in der Leber, so dass die systemische Verfügbarkeit oral verabreichten schnell freisetzen 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 Plasmaproteinen (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 Stunden 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 tumor erzeugenden 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 tumor erzeugende Effekte von Nifedipin.

Experimentelle Studien haben bei 3 Tier spe zies (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 verkümmelte 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

Macrogol 200

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Haltbarkeit nach Anbruch: 12 Monate

Nicht über 25 °C lagern.

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

Packung mit 100 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

6139.00.01

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. Februar 1986

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
7. September 2006

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2013

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/ml Tropfen

Für **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen** wurde keine aktuelle Bioäquivalenzstudie durchgeführt. Nachfolgend wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung des gleichartig zusammengesetzten Präparates **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen** dokumentiert, welche 1988 an 24 Probanden im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt wurde.

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Nifedipin nach Einmalgabe von 1 ml **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen** bzw. Referenzpräparat (entsprechend jeweils 20 mg Nifedipin):

	Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C_{max} [ng/ml]	85,9 ± 28,6	84,8 ± 32,2
t_{max} [h]	0,93 ± 0,66	0,79 ± 0,59
AUC [h × ng/ml]	254,4 ± 91,9	246,1 ± 114,8

C_{max} maximale Plasmakonzentration

t_{max} Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Siehe Abbildung

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen** im Vergleich zum Referenzpräparat: 103,4 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten).

Bioäquivalenz bewiesen (substituierbar gegen Referenzpräparat).

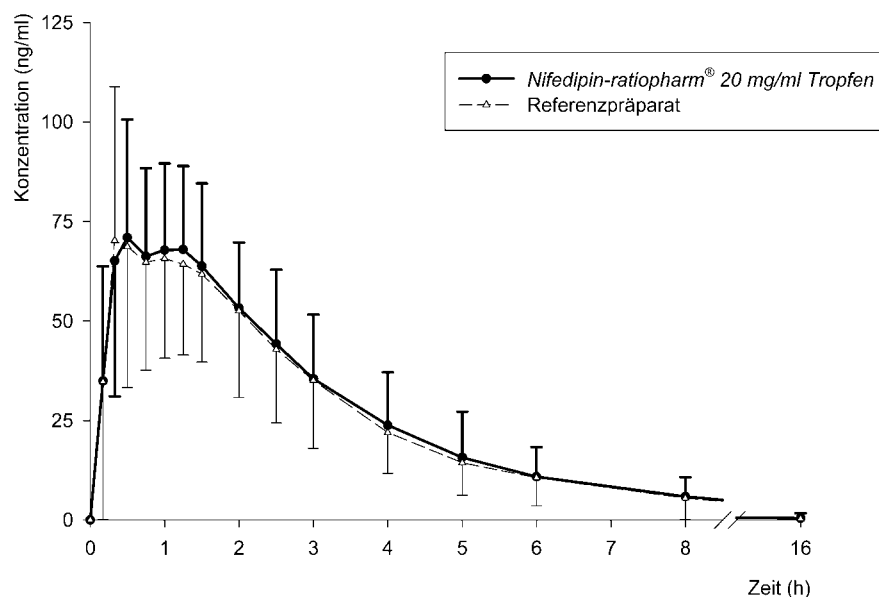


Abb.: Arithmetische Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Nifedipin nach Einmalgabe von 1 ml **Nifedipin-ratiopharm® 20 mg/ml Tropfen** bzw. Referenzpräparat (entsprechend jeweils 20 mg Nifedipin).