

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adalat 5 mg - Infusionsflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine 50 ml Infusionsflasche enthält 5 mg Nifedipin (entspricht 0,01 g/100 ml = 0,01 % Nifedipin).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Die Infusionslösung enthält 18 Vol% Ethylalkohol und unter 1 mmol Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung mit einem pH Wert 6,5 -7,5

Aussehen

Klare gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der akuten hypertensiven Krise.

Adalat 5 mg – Infusionsflasche wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung wird individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten unter Kontrolle des Blutdrucks und der Herzfrequenz durchgeführt.

Wenn nicht anders verordnet, gelten folgende Dosisrichtlinien für Erwachsene:

50 ml Adalat Infusionslösung werden in ca. 4 - 8 Stunden infundiert (das entspricht 6,3 - 12,5 ml Adalat Infusionslösung pro Stunde oder 0,63 -1,25 mg Nifedipin pro Stunde).

Eine maximale Infusionsmenge von 150 - 300 ml Adalat Infusionslösung über 24 Stunden (entsprechend 15 - 30 mg Nifedipin/24h) ist möglich.

Eine Wiederholung der Anwendung mit Adalat Infusionslösung ist bis zu 3 Tage möglich.

Danach ist die Weiterbehandlung mit einer oralen Darreichungsform von Nifedipin zu empfehlen.

Besondere Patientengruppen:

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalat Infusionslösung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit leicht, moderat oder schwer eingeschränkter Leberfunktion ist eine sorgfältige Überwachung und möglicherweise eine Dosisreduktion erforderlich. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

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

Art der Anwendung

Zur intravenösen Infusion.

Die gebrauchsfertige Adalat Infusionslösung darf nur unter Verwendung des beiliegenden Infusionszubehörs (Perfusor-Spritze und Infusionsleitung) verabreicht werden.

Wegen der Lichtempfindlichkeit der gebrauchsfertigen Lösung ist auf Lichtschutz zu achten. Bei Verwendung des beiliegenden Infusionszubehörs ist kein Verlust von Nifedipin durch das Schlauchmaterial zu erwarten.

Bei Herstellung einer Mischinfusion im Nebenschluss/Bypass muss der Lichtschutz gewährleistet bleiben. Adalat Infusionslösung darf nur möglichst nahe an der Venenpunktionsstelle einer bereits laufenden Infusion im Nebenschluss zugesetzt werden. Es darf keinesfalls in die Infusionslösung selbst eingespritzt werden (siehe Abschnitt 6.6).

Falls die Lösung im Kühlschrank gelagert wurde, sollte sie vor der intravenösen Infusion mindestens Raumtemperatur erreicht haben.

Handhabung der Perfusor®-Spritze (Hersteller: Firma B. Braun, Melsungen AG) muss entsprechend den folgenden Anweisungen erfolgen:

Abb. 1:

Schwarze Original-Perfusor-Spritze aufziehen. Hierbei durch mehrmaliges Pumpen den Inhalt der Flasche unter Druck setzen.

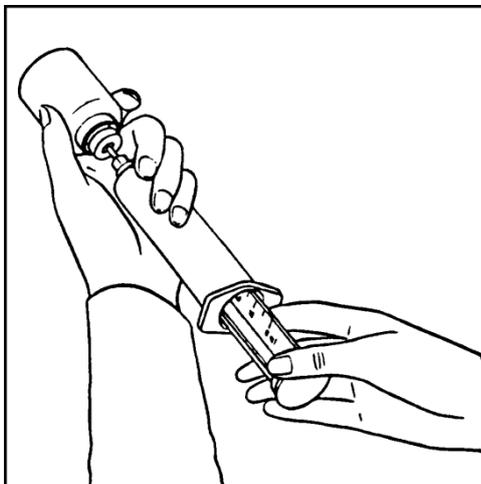


Abb. 2:

Kanüle entfernen und schwarze Infusionsleitung an der Spritze befestigen. Spritze und Leitung entlüften!

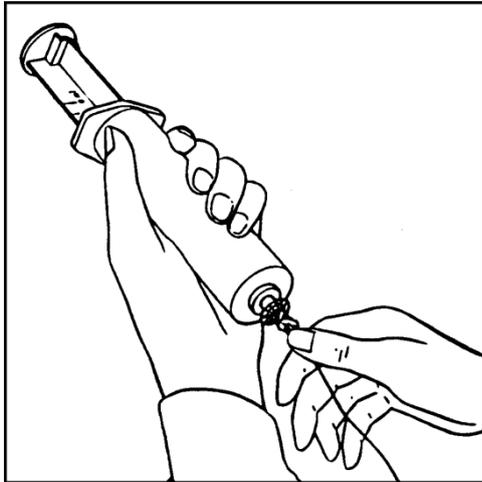


Abb. 3:

Aufgezogene Spritze in den Perfusor[®] legen und die Infusionsgeschwindigkeit einstellen.

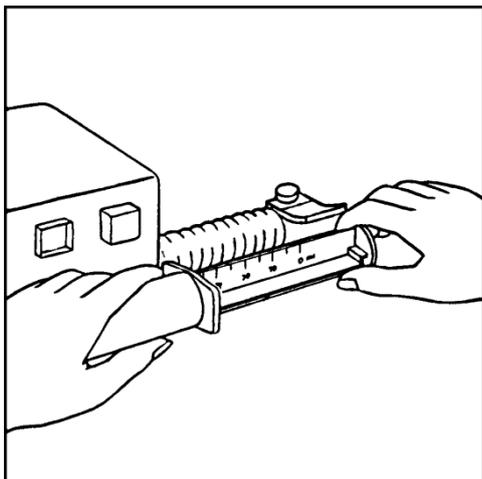
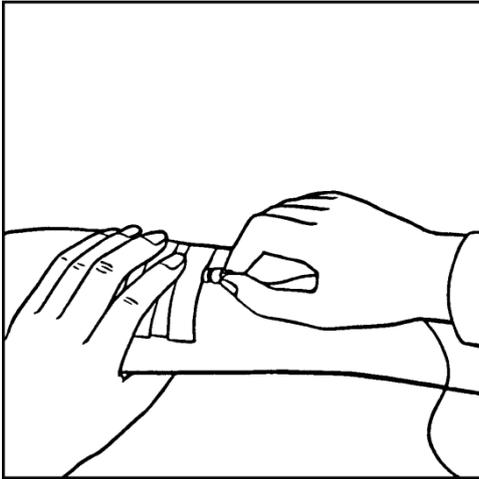


Abb. 4:

Schwarze Infusionsleitung und Infusionskanüle miteinander verbinden. Perfusor einschalten. Bitte die Bedienungsanleitung für den Perfusor beachten!



Weitere Hinweise siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- Höhergradige Aortenstenose
- Instabile Angina pectoris (da die Arzneispezialität in diesem Fall die Ausweitung der myokardialen Ischämie begünstigen und zu einer Linksherzinsuffizienz beitragen kann.)
- Akuter Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- Gleichzeitige Behandlung von Rifampicin, da wegen dessen enzyminduzierender Eigenschaft keine wirksame Plasmakonzentration von Nifedipin erreicht wird. (siehe Abschnitt 4.5.)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Vorsicht ist geboten bei:

- Patienten mit ausgeprägt niedrigem Blutdruck (schwere Hypotonie mit weniger als 90 mm Hg systolisch)
- manifeste Herzinsuffizienz

Adalat Infusionslösung soll nicht angewendet werden, wenn ein Kausalzusammenhang zwischen ischämischen Attacken und vorangegangener Nifedipin-Therapie vermutet wird.

Wie auch von anderen vasoaktiven Substanzen bekannt, kann es - besonders zu Beginn der Behandlung - bei sofort wirkenden Nifedipin-Formulierungen sehr selten zum Auftreten von Angina pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen. (Daten aus klinischen Studien mit Nifedipin-Kapseln belegen, dass das Auftreten von Angina pectoris-Fällen ungewöhnlich ist.)

Vereinzelt ist über das Auftreten von Myokardinfarkten berichtet worden, obgleich keine Unterscheidung zu einer bereits zugrundeliegenden Erkrankung gemacht werden konnte.

Nifedipin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Nifedipin. Nifedipin soll Frauen mit schwerer Hypertonie, die auf eine Standardtherapie nicht ansprechen, vorbehalten sein (siehe Abschnitt 4.6). Es liegen keine Daten aus gut kontrollierten klinischen Studien an schwangeren Frauen vor (siehe "Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit").

Die Anwendung von Nifedipin ist während der Stillzeit nicht empfohlen, da Nifedipin in die Muttermilch übergeht und die Wirkung bei oraler Einnahme von kleinen Nifedipin-Mengen nicht bekannt ist (siehe Abschnitt 4.6).

Der Blutdruck muss sorgfältig überwacht werden, auch bei Verabreichung von Nifedipin gemeinsam mit Magnesiumsulfat i.v., da die Wahrscheinlichkeit eines starken Blutdruckabfalles besteht und dies Mutter und Fetus beeinträchtigen könnte.

Es ist zu beachten, dass bei Patienten mit Herzinsuffizienz, wenn Nifedipin im Rahmen einer Sternotomie-Operation eingesetzt werden soll, ferner bei Patienten mit einer schweren Leber- und Nierenfunktionsstörung, insbesondere bei Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und irreversiblen Nierenversagen sowie bei Hypovolämie ein deutlicher Blutdruckabfall entstehen kann.

Die Anwendung von Adalat Infusionslösung sollte auf Fachabteilungen beschränkt bleiben, die sich über die Anwendung ausreichend informiert haben.

Bei längerer Anwendungsdauer empfiehlt sich ein regelmäßiger Wechsel von Kanüle und Punktionsstelle, um Reizungen der Venenwand bzw. Thrombophlebitiden zu vermeiden.

Bei Patienten mit leichten, moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen ist eine sorgfältige Überwachung angezeigt und eventuell eine Dosisreduktion notwendig. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Deshalb sollte Nifedipin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Arzneimittel, die entweder als Inhibitoren oder Induktoren dieses Systems bekannt sind, können daher den First-Pass-Effekt oder die Clearance von Nifedipin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4 System hemmen und dadurch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Nifedipin führen könnten, sind z.B.:

- Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin),
- Anti-HIV Proteasehemmer (z.B: Ritonavir),
- Azol-Antimykotika (z.B: Ketokonazol),
- Antidepressiva (Nefazodon und Fluoxetin),
- Quinupristin / Dalfopristin (antibiotische Kombination),
- Valproinsäure (Antiepileptikum),
- Cimetidin (H₂-Rezeptorblocker).
-

Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Nifedipin muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden, und wenn nötig eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Dieses Arzneimittel enthält 18 Vol% Ethanol (Alkohol); d.h. bis zu 45 g Ethanol bei einer täglichen Verabreichung von maximal 300 ml Infusionslösung. Dies kann ein Risiko darstellen für Alkoholranke und Personen mit vermindertem Alkohol-Metabolismus und sollte bei Schwangeren oder Stillenden, Kindern und Hochrisiko-Patienten, wie Patienten mit Leberstörungen oder Epilepsie berücksichtigt werden.

Durch diesen Alkoholgehalt kann die Wirkung anderer Arzneimittel beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung bei speziellen Patientengruppen siehe Abschnitt 4.2.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Nifedipin ist ein schnell eliminiertes Wirkstoff. Die Clearance ist daher hauptsächlich von der Durchblutung der Leber abhängig. Die im Folgenden aufgeführten möglichen Interaktionen, die für pharmakokinetischen Eigenschaften von Nifedipin bei oraler Gabe gelten, müssen somit nicht notwendigerweise auch für die intravenöse Verabreichung zutreffen.

Kontraindizierte Kombinationen:

Rifampicin (Antibiotikum, Antituberkulotikum)

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

Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:

Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen

Cytochrom P450 3A4-Inhibitoren:

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

Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)

Zwischen Nifedipin und Macrolidantibiotika wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. Es ist bekannt, dass bestimmte Makrolidantibiotika den Cytochrom P 450 3A4 Metabolismus anderer Arzneimittel hemmen. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung der beiden Wirkstoffe zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Nifedipin führt (siehe Abschnitt 4.4). Azithromycin, das strukturell ebenfalls zu den Makroliden zählt, inhibiert das Cytochrom P 450 3A4 aber nicht.

Anti-HIV Proteasehemmer (z.B.: Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)

Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Anti-HIV Proteasehemmern durchgeführt. Wirkstoffe dieser Substanzklasse sind bekannt dafür, dass sie das Cytochrom P450 3A4 System hemmen können. Zusätzlich dazu zeigten Indinavir und Ritonavir *in vitro* eine Hemmung des durch das Cytochrom P450 3A4 System vermittelten Nifedipin-Metabolismus. Es kann daher eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus und einer verringerten Elimination bei einer Kombinationstherapie der genannten Wirkstoffe mit Nifedipin nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Azol-Antimykotika (z.B.: Ketoconazol, Itraconazol, Fluconazol)

Es wurde noch keine formale Wechselwirkungsstudie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Azol-Antimykotika durchgeführt. Arzneimittel dieser Substanzklasse sind dafür bekannt, dass sie das Cytochrom P450 3A4 System inhibieren. Bei gleichzeitiger oraler Anwendung dieser Arzneimittel und Nifedipin, kann eine starke Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von

Nifedipin aufgrund eines erniedrigten First-Pass-Metabolismus' nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fluoxetin (Antidepressivum)

Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Fluoxetin durchgeführt. Fluoxetin zeigte in vitro, dass es den Nifedipin-Metabolismus über das Cytochrom P450 3A4 System hemmt. Es kann daher eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin bei einer kombinierten Verabreichung der beiden Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nefazodon (Antidepressivum)

Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Nefazodon durchgeführt. Es ist bekannt, dass Nefazodon den durch Cytochrom P 450 3A4 unterstützten Metabolismus anderer Arzneimittel hemmt. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung der beiden Wirkstoffe zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Nifedipin führt (siehe Abschnitt 4.4).

Quinupristin / Dalfopristin (antibiotische Kombination)

Die gleichzeitige Anwendung von Quinupristin/Dalfopristin und Nifedipin kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Nifedipin bewirken (siehe Abschnitt 4.4).

Valproinsäure (Antiepileptikum)

Es wurden noch keine formalen Studien zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Valproinsäure durchgeführt. Nach Erfahrungen mit dem Nifedipin strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure aufgrund ihrer enzyminhibierenden Wirkung zu erhöhten Plasmakonzentrationen und damit zu einer verstärkten Wirkung von Nifedipin führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

Cimetidin (H₂-Rezeptorenblocker)

Wegen seines Cytochrom P450 3A4 inhibierenden Effekts erhöht Cimetidin den Plasmaspiegel von Nifedipin und kann so die blutdrucksenkende Wirkung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

Cytochrom P450 3A4-Induktoren:

Sowohl Ausmaß wie auch Dauer von Wechselwirkungen sollten bei der Anwendung von Nifedipin zusammen mit folgenden Arzneimitteln beachtet werden:

Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (Antiepileptika)

Phenytoin aktiviert das Cytochrom P450 3A4-System. Bei gleichzeitiger Anwendung von Nifedipin und Phenytoin wird die Bioverfügbarkeit von Nifedipin vermindert und so seine Wirksamkeit geschwächt. Wenn beide Präparate gleichzeitig angewendet werden, sollte die klinische Reaktion auf Nifedipin beobachtet und gegebenenfalls eine Steigerung der Nifedipin-Dosis erwogen werden. Wenn die Nifedipin-Dosis während einer Kombinationstherapie mit Phenytoin erhöht wurde, so ist eine Dosisanpassung nach Beendigung der Phenytoin Therapie zu erwägen.

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Nifedipin und Carbamazepin oder Phenobarbital durchgeführt. Nach Erfahrungen mit dem Nifedipin strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital aufgrund ihrer enzyminduzierenden Wirkung zu verringerten Plasmakonzentrationen und damit zu einer abgeschwächten Wirkung von Nifedipin führen kann.

Weitere Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen:

Cisaprid (Prokinetikum)

Die gleichzeitige Einnahme von Cisaprid und Nifedipin kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin führen. Deshalb sollte der Blutdruck überwacht werden und gegebenenfalls eine Reduzierung der Nifedipin-Dosis erfolgen.

Diltiazem (Benzothiazepin-Calciumkanalblocker)

Durch Diltiazem wird die Clearance von Nifedipin herabgesetzt. Die gleichzeitige Behandlung sollte mit Vorsicht erfolgen. Eine Reduktion der Nifedipin-Dosis sollte erwogen werden.

Wirkung von Nifedipin auf andere Arzneimittel:

Blutdrucksenkende Arzneimittel

Nifedipin kann den blutdrucksenkenden Effekt folgender Wirkstoffe bei gleichzeitiger Verabreichung verstärken:

- Diuretika,
- β -Blocker,
- ACE-Hemmer,
- Angiotensin II (AT-1) Rezeptor-Antagonisten,
- andere Calciumantagonisten,
- α -adrenerge Blocker,
- PDE5 Hemmer,
- α -Methyldopa.

Wird Nifedipin gleichzeitig mit β -Blockern verabreicht, sollte der Patient engmaschig kontrolliert werden, weil sich bei Einzelfällen eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz entwickelt hat.

Digoxin (Herzglykosid)

Bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin und Digoxin kann es zu einer verminderten Digoxin-Clearance und daher zu einem Anstieg des Digoxin-Plasmaspiegels kommen. Vorsichtshalber sollten die Patienten daher hinsichtlich der Symptome einer Digoxin-Überdosierung überwacht werden. Falls nötig, sollte die Glykosiddosis unter Berücksichtigung des Digoxin-Spiegels im Plasma reduziert werden.

Chinidin (Antiarrhythmikum)

In Einzelfällen wurden bei der gleichzeitigen Einnahme von Nifedipin und Chinidin dosisinadäquat niedrige Chinidin-Spiegel bzw. nach Absetzen von Nifedipin deutliche Spiegelanstiege beobachtet. Daher wird empfohlen, bei gleichzeitiger Gabe oder bei Absetzen von Nifedipin die Plasmaspiegel von Chinidin zu überwachen. Falls nötig, sollte die Chinidin-Dosis entsprechend angepasst werden.

Einige Autoren berichten von einer erhöhten Plasmakonzentration von Nifedipin bei gleichzeitiger Verabreichung wohingegen andere Autoren keine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Nifedipin beobachteten. Der Blutdruck sollte daher sorgfältig überwacht werden, wenn Chinidin zu einer bestehenden Nifedipin-Therapie hinzugefügt wird. Wenn nötig, ist die Nifedipin-Dosis zu vermindern.

Tacrolimus (Immunsuppressivum)

Tacrolimus wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Daten haben gezeigt, dass in Einzelfällen die Nifedipin-Dosis bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus reduziert werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus und Nifedipin kann zu erhöhten Tacrolimus-Plasmaspiegeln führen, so dass die Tacrolimus-Dosis im Einzelfall reduziert werden sollte. Eine regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle von Tacrolimus wird empfohlen.

Magnesiumsulfat (i.v.)

Wenn Nifedipin zusammen mit intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat angewendet wird, muss der Blutdruck sorgfältig überwacht werden, da ein übermäßiger Blutdruckabfall auftreten kann.

Cephalosporine (Antibiotika)

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

Vincristin (Zytostatikum)

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

Sonstige Wechselwirkungen:

Vanillinmandelsäure-Messung

Durch Nifedipin kann bei spektrophotometrischer Messung fälschlich ein Anstieg der Vanillinmandelsäure im Harn angezeigt werden. Die Messung mit HPLC wird dagegen nicht beeinflusst.

Adalat Infusionslösung enthält Ethylalkohol (18 Vol%), deshalb können Wechselwirkungen mit alkoholinkompatiblen Arzneimitteln (z.B.: Antiepileptika, Parkinsonmedikamente, Antidepressiva, Schlaf- und Beruhigungsmittel,...) auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Keine Wechselwirkungen wurden mit folgenden Präparaten beobachtet:

Ajmalin, Benazepril, Candesartancilexetil, Debrisoquin, Doxazosin, Irbesartan, Ranitidin, Talinolol und Triamteren (letzteres in Kombination mit Hydrochlorothiazid).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nifedipin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Nifedipin. Nifedipin soll Frauen, die an schwerer Hypertonie leiden und auf eine Standardtherapie nicht reagieren, vorbehalten sein (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Anwendung von Calciumantagonisten, unter anderem Nifedipin, als Tokolytikum während der Schwangerschaft wurden akute Lungenödeme beobachtet (siehe Abschnitt 4.8), insbesondere bei Mehrlingsschwangerschaften (Zwillingen oder Mehrlingen), bei intravenöser Gabe und/oder gleichzeitiger Anwendung von Beta-2 Agonisten.

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit aus kontrollierten Studien mit Schwangeren vor. Der derzeitige Erkenntnisstand ist nicht geeignet, schädliche Arzneimittelwirkungen auf das Ungeborene und den Säugling auszuschließen. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkung infolge der Nifedipin-Einwirkung während und nach der Organogenese (siehe Abschnitt 5.3).

Aus der klinischen Erfahrung ist kein spezielles pränatales Risiko erkennbar, obwohl über eine Zunahme von Fällen mit perinataler Asphyxie, Kaiserschnittentbindung sowie Frühreife und intrauteriner Wachstumsverzögerung berichtet wurde. Es ist unklar, ob diese Beobachtungen auf den zugrunde liegenden Bluthochdruck, seine Behandlung oder auf einen spezifischen Effekt des Wirkstoffes zurückzuführen sind.

Es ist zu berücksichtigen, dass dieses Arzneimittel 18 Vol% Ethanol (Alkohol) enthält (das entspricht bei Maximaldosierung 45 g Alkohol/Tag) und dadurch für Schwangere ein Risiko darstellt; Vorsicht ist geboten.

Stillzeit

Nifedipin geht in die Muttermilch über. Die Nifedipin-Konzentration in der Milch ist nahezu vergleichbar mit der Serumkonzentration der Mutter. Für rasch wirkende Nifedipin-Formulierungen ist ein Aussetzen des Stillens von 3 bis 4 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels empfohlen, um eine Reduktion der Nifedipin-Exposition des Kindes zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität

In Einzelfällen von In-vitro-Fertilisation wurden Calciumantagonisten wie Nifedipin mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfregion von Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen können. In Fällen, in denen wiederholte In-vitro-Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung gefunden werden kann, sollten Calciumantagonisten wie Nifedipin als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

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

Durch den Alkoholgehalt der Infusion kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen (UAWs) basierend auf placebo-kontrollierten Studien mit Nifedipin gelistet nach CIOMS III Kategorie der Frequenz (klinische Daten basierend auf: Nifedipin n=2.661; Placebo n = 1.486; Status: 22.Feb 2006 und ACTION Studie: Nifedipin n = 3.825; Placebo n= 3.840) sind unten angeführt:

Nebenwirkungen, die in der Tabelle unter "Häufig" gelistet sind, wurden mit einer Frequenz von unter 3% beobachtet mit Ausnahme von Ödemen (9,9%) und Kopfschmerzen (3,9%).

In der nachfolgenden Tabelle werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nifedipin aufgeführt. Innerhalb einer Frequenzgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad aufgelistet.

Die Häufigkeiten sind definiert als:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Agranulozytose, Leukopenie
Erkrankungen des Immunsystems		Allergische Reaktionen, Allergische Ödeme / Angioödem (einschl. Larynxödem ¹)		Anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyperglykämie
Psychiatrische Erkrankungen		Angstreaktionen, Schlafstörungen		

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Vertigo, Migräne, Benommenheit, Tremor	Par-/Dysästhesie	Hypästhesie, Somnolenz
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Augenschmerzen
Herzerkrankungen		Tachykardie, Palpitationen		Schmerzen in der Brust / Angina pectoris bis hin zu vereinzelt auftretenden Herzinfarkten
Gefäßerkrankungen	Ödeme (inkl. Periphere Ödeme), Vasodilatation	Hypotonie, Synkope		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums		Epistaxis, Schwellung der Nasenschleimhaut		Dyspnoe Lungenödem*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Verstopfung	Gastrointestinale Schmerzen, Bauchschmerzen, Nausea, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Flatulenz, Mundtrockenheit	Gingiva- hyperplasie	Erbrechen, Gastro-ösophageale Sphinkterinsuffizienz
Leber- und Gallenerkrankungen		Vorübergehender Anstieg der Leberenzyme		Ikterus
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erytheme	Pruritus, Urticaria, Hautausschlag	Toxische epidermale Nekrolyse, Photosensitivität, allergische Reaktion, palpable Purpura
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochen-erkrankungen		Muskelkrämpfe, Gelenkschwellung		Arthralgie, Myalgie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Polyurie, Dysurie		
Erkrankungen der		Erektile		Gynäkomastie

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Dysfunktion		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein	Unspezifische Schmerzen, Schüttelfrost, Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle ²⁾ , (Thrombo-)Phlebitis an der Infusionsstelle		

¹⁾ möglicherweise lebensbedrohlich

²⁾ Bei Gabe von Adalat 5 mg Infusionsflasche wurden gelegentlich Schmerzen an der Venenpunktionsstelle beobachtet. Ein gelegentlich an der Einstichstelle empfundenes Brennen lässt sich durch eine langsamere Infusionsgeschwindigkeit vermeiden.

^{*} die Fälle wurden berichtet bei der Anwendung als Tokolytikum während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

Bei Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie kann es individuell zum Blutdruckabfall aufgrund Vasodilatation kommen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

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

4.9 Überdosierung:

Symptome:

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

Behandlung einer Überdosierung:

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

Im Fall eines massiven Blutdruckabfalls ist der Patient in Schocklagerung zu bringen. Die Vitalfunktionen sind kontinuierlich zu überwachen.

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

Bradykarde Herzrhythmusstörungen können symptomatisch mit β -Sympathomimetika behandelt werden. Bei lebensbedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen kann eine temporäre Schrittmachertherapie empfehlenswert sein.

Hypotonie als Ergebnis eines kardialen Schocks und arterieller Vasodilatation kann mit 10-20 ml einer 10%igen Calciumgluconat-Lösung (langsam i.v. appliziert) behandelt werden. Wiederholte Gabe, falls erforderlich. Die Serumcalciumkonzentration erreicht somit langsam den normalen oberen bis geringfügig erhöhten Wert. Falls mit Calcium kein genügender Blutdruckanstieg erreicht werden kann, werden zusätzlich vasokonstriktorische Sympathomimetika wie Dopamin oder Noradrenalin appliziert. Die Dosierung dieser Arzneimittel orientiert sich allein an der erzielten Wirkung.

Eine zusätzliche Flüssigkeits- oder Volumenzufuhr sollte wegen der drohenden kardialen Überlastung mit Vorsicht erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung, Dihydropyridin-Derivate;
ATC-Code: C08C A05.

Nifedipin ist ein Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridintyp. Calciumantagonisten hemmen den Calciumionen-Einstrom durch den langsamen Calciumkanal in der Zelle. Nifedipin wirkt vor allem an den glatten Muskelzellen der Koronararterien und der peripheren Widerstandsgefäße. Dieser Effekt hat eine Vasodilatation zur Folge. In therapeutischen Dosen hat Nifedipin praktisch keine direkte Wirkung auf das Myokard.

Am Herzen erweitert Nifedipin vor allem die großen Koronararterien durch Erniedrigung des Muskeltonus wodurch die Durchblutung verbessert werden kann. Gleichzeitig reduziert Nifedipin durch Verminderung des peripheren Widerstandes (Afterload) den Sauerstoffbedarf.

Zu Beginn der Behandlung mit Nifedipin kann es reflektorisch zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens kommen. Diese Zunahme ist jedoch nicht ausgeprägt genug, um die Vasodilatation zu kompensieren. Bei Langzeitbehandlung mit Nifedipin kehrt das anfangs erhöhte Herzminutenvolumen wieder auf den Ausgangswert zurück
Die Blutdrucksenkung durch Nifedipin ist bei Hypertonikern besonders deutlich zu beobachten.

Beim Raynaud Syndrom kann Nifedipin die in den Fingern auftretenden Vasospasmen reduzieren oder verhindern.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung:

Nach intravenöser Verabreichung kommt es zu einer sehr schnellen Verteilung von Nifedipin. Die Verteilungshalbwertszeit nach intravenöser Applikation liegt bei ca. 5 - 6 Minuten. Nifedipin ist zu ca. 95 % an Plasmaproteine (Albumin) gebunden.

Biotransformation:

Nach parenteraler Applikation wird Nifedipin in der Leber vor allem durch oxidative Prozesse fast vollständig metabolisiert. Diese Metaboliten haben keine pharmakodynamische Wirkung.

Elimination:

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

Die Eliminationshalbwertszeit nach parenteraler Applikation liegt bei 1,7 Stunden.

Bei gestörter Nierenfunktion wurde im Vergleich zu gesunden Probanden keine substanzielle Veränderung entdeckt.

In einer Studie, die die Pharmakokinetik von Nifedipin mit langsamer Wirkstofffreisetzung (GITS) bei Patienten mit leichter (Child Pugh A) oder moderater (Child Pugh B) Leberfunktionsstörung mit derjenigen bei Patienten mit normaler Leberfunktion verglich, war die orale Clearance von Nifedipin um durchschnittlich 48% (Child Pugh A) bzw. um 72% (Child Pugh B) erniedrigt. Dadurch stiegen AUC und Cmax von Nifedipin um durchschnittlich 93% und 64% (Child Pugh A) bzw. um 253% und 171% (Child Pugh B) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion an. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Reproduktionstoxizität:

Nifedipin zeigte teratogene Effekte an Ratten und Kaninchen, Anomalien der Finger, Fehlbildungen der Extremitäten, Gaumenspalte, Sternumspaltung und Fehlbildungen der Rippen eingeschlossen.

Diese Anomalien sind möglicherweise eine Folge des veränderten Blutflusses in der Plazenta, wurden aber auch bei Tieren, die nach der Periode der Organogenese ausschließlich mit Nifedipin behandelt wurden, beobachtet.

Mit der Nifedipin-Einnahme wurden auch verschiedene embryotoxische, plazentotoxische und fetotoxische Effekte in Zusammenhang gebracht. Unter anderen wurden unterentwickelte Feten (Ratten, Mäuse, Kaninchen), verkleinerte Plazenta und unterentwickelte Chorionzotten (Affen), Embryonal- bzw. Fetaltod (Ratten, Mäuse, Kaninchen), verlängerte Trächtigkeit und erhöhte Neugeborenensterblichkeit (Ratten, nicht bei anderen getesteten Tierspezies) verzeichnet. Alle Dosierungen, die teratogene, embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen bei Tieren zeigten, waren für das Muttertier toxisch und einige lagen im Bereich der empfohlenen Höchstdosis für Menschen.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen:

Akute Toxizität:

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

LD₅₀ (mg/kg)

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

*95% Konfidenzintervall

Subakute und subchronische Toxizität:

Die tägliche orale Dosis bei Ratten (50 mg/kg Körpergewicht) und Hunden (100 mg/kg Körpergewicht) über einen Zeitraum von 13 und 4 Wochen wurde ohne toxische Effekte toleriert.

Hunde tolerierten eine i.v. Gabe von bis zu 0,1 mg/kg Körpergewicht über 6 Tage ohne Schäden. Ratten tolerierten eine i.v. Gabe von 2,5 mg/kg Körpergewicht über 3 Wochen ohne Zeichen von Schäden.

Chronische Toxizität:

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

Kanzerogenität:

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

Mutagenität:

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

7,5 g Ethylalkohol (96 %),
7,5 g Macrogol 400 (Polyethylenglycol),
0,025 - 0,15 g 0,1N-Natriumhydroxid-Lösung,
Wasser für Injektionszwecke ad 50 ml.

6.2 Inkompatibilitäten

Adalat 5 mg Infusionslösung wurde auf Kompatibilität mit einigen Infusionslösungen getestet.

Die Infusionslösung darf keinesfalls in die Infusionsflasche einer anderen Infusion eingespritzt werden (siehe auch Abschnitt 6.6).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Das Arzneimittel in der Außenverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Adalat 5 mg Infusionslösung darf nicht nach Ablauf des Verfalldatums verwendet werden.

Die Verfalldatumsangabe gilt nur für die ungeöffnete Originalpackung.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braune Glasinfusionsflasche Typ 2 mit 50 ml mit Chlorbutyl-Gummistopfen in gelb eingefärbter Kunststoffumhüllung.

Eine lichtundurchlässige schwarze Perfusor-Spritze aus Polypropylen.

Eine lichtundurchlässige schwarze Infusionsleitung aus Polyethylen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

Die gebrauchsfertige Lösung ist in der gelb eingefassten Flasche lichtgeschützt (vgl. Haltbarkeit) und muss mit der schwarzen Perfusor-Spritze über das beiliegende schwarze Schlauchsystem appliziert werden.

Adalat Infusionslösung ist hoch lichtempfindlich. Die gelb eingefasste Flasche darf nur unmittelbar vor der Anwendung aus der Außenverpackung genommen werden. Die Lösung ist in der braunen Glasflasche mit der Schutzhülle für 1 Stunde bei Licht haltbar.

Die Infusionsflasche darf **nur zur einmaligen Entnahme** der Lösung verwendet werden.

Die Schwarzfärbung der beigefügten Schläuche dient dem Lichtschutz.

Es empfiehlt sich, falls erforderlich, auch schwarz eingefärbte Verbindungsteile aus Polyethylen zu verwenden bzw. Verbindungsstück und nicht lichtgeschützte Teile eines Venenkatheters zusätzlich vor Licht zu schützen (beispielsweise mittels Alu-Folie).

Bei gleichzeitiger intravenöser Applikation anderer Substanzen empfiehlt es sich, einen zweiten venösen Zugang herzustellen.

Im Bypass ist die Adalat Infusionslösung (bei einer Infusionsrate von 10 ml und jeweils maximal 40 ml der Mischung pro Stunde) mit folgenden in Österreich zugelassenen Infusionslösungen kompatibel:

- Isotone Kochsalzlösung 0,9 %,
- Ringerlösung,
- Glukoselösung 5%,

Hierbei sind keine physikalisch-chemischen Unverträglichkeiten (Trübung, Ausfällung, Verlust von Nifedipin) beobachtet worden.

Wegen der geringen Löslichkeit von Nifedipin in wässrigen Lösungen sollten die geprüften Mischungsverhältnisse nicht überschritten werden.

Die Verwendung anderer Infusionslösungen wird nicht empfohlen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Austria Ges.m.b.H.

Herbststraße 6 - 10

1160 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19035

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 20.07.1990

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 26.09.2013

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2017

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.