Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Adalat® LA 30 mg, Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 30 mg Nifedipin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Adalat LA 30 mg, Retardtabletten: rosa, runde, konvexe Retardtabletten mit einer durch Laser geschaffenen Öffnung, die auf einer Seite mit „Adalat 30“ gekennzeichnet ist.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Folgende Dosierungsrichtlinien gelten für Erwachsene:
Die Richtdosis beträgt 1mal täglich 1 Retardtablette Adalat LA 30 mg (entsprechend 1mal täglich 30 mg Nifedipin).
Bei Bedarf kann die Dosis auf maximal 1mal täglich 2 Retardtabletten Adalat LA 30 mg erhöht werden (entsprechend 1mal täglich 60 mg Nifedipin).
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).

Hinweis
Adalat LA 30 mg enthält eine Tablettenhülle, die nach Freisetzung des Wirkstoffs mit dem Stuhl ausgeschieden wird.

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Adalat LA 30 mg ist aufgrund fehlender Erfahrungen nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugentlichen unter 18 Jahren bestimmt. Derzeit verfügbare Daten zur Anwendung von Nifedipin bei Hypertonie werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)
Aufgrund der pharmakokinetischen Daten ist bei älteren Patienten (> 65 Jahre) keine Dosisanpassung notwendig.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Bei Patienten mit leicht, moderat oder stark eingeschränkter Leberfunktion kann eine sorgfältige Überwachung und Dosisreduktion erforderlich sein. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4 und Abschnitt 5.2). Die Anfangsdosis beträgt grundsätzlich 1mal täglich 1 Retardtablette Adalat LA 30 mg (entsprechend 1mal täglich 30 mg Nifedipin). Dies ist im Allgemeinen auch die Erhaltungsdosis.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Ausgehend von den pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitt 5.1).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Adalat LA 30 mg Retardtabletten werden mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. einem Glas Wasser) eingenommen, am besten immer zur selben Tageszeit. Die Retardtabletten dürfen nicht zerkaut oder geteilt werden. Adalat LA 30 mg darf nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).
Die Retardtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Adalat LA 30 mg darf nicht eingenommen werden
- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- bei Herz-Kreislauf-Schock
- bei höhergradiger Aortenstenose
- bei instabiler Angina pectoris
- bei akutem Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- bei schwerer Lumeneinengung des Gastrointestinaltraktes
- bei Ileostoma (nach Proctocolektomie) oder Colostoma
- bei gleichzeitiger Behandlung mit Rifampicin, da aufgrund der Enzyminduktion keine wirksamen Nifedipin-Plasmaspiegel erreicht werden (siehe Abschnitt 4.5)
- in der Schwangerschaft vor der 20. Woche und in der Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

Adalat LA 30 mg ist aufgrund fehlender Erfahrungen nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugentlichen unter 18 Jahren bestimmt.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:
- schwerer Hypotension (RR-Wert weniger als 90 mm Hg systolisch)
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie (ein deutlicher Blutdruckabfall durch Vasodilatation kann auftreten)
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Wie bei anderen nicht-deformierbaren Materialien sollte auch die Anwendung von Adalat LA 30 mg mit Vorsicht erfolgen bei Patienten, die bereits starke Verengungen im Gastrointestinaltrakt haben, da obstruktive Symptome auftreten können. Bezoarsteine (Gastrolithe) sind in sehr seltenen Fällen beobachtet worden, die eine chirurgische Intervention erforderlich machten.

In Einzelfällen sind Symptome eines Darmverschlusses beschrieben worden, ohne dass gastrointestinale Erkrankungen in der Vorgeschichte bekannt waren.
Bei über mehrere Tage andauernden Durchfällen (z.B. bei Morbus Crohn, entzündlichen Darmerkrankungen) kann es zu einer unvollständigen Aufnahme des Wirkstoffes kommen, da dann die Verweildauer des Arzneimittels im Magen-Darm-Trakt zu kurz ist.

Bei Röntgenuntersuchungen mit Kontrastmitteln können im Magen-Darm-Trakt befindliche Tablettenhüllen der Adalat LA 30 mg Retardtabletten auf dem Röntgenbild sichtbar werden und falsch positive Befunde bewirken (z. B. Fülldefekt interpretiert als Polypen).

Bei Patienten mit leicht, moderat oder stark eingeschränkter Leberfunktion kann eine sorgfältige Überwachung und Dosisreduktion erforderlich sein. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde an Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2). Nifedipin sollte daher bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden.

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- Proteaseinhibitoren (z.B. Ritonavir)
- Antimykotika vom Azol-Typ (z.B. Ketoconazol)
- Antidepressiva: Nefazodon und Fluoxetin
- Chinupristin / Dalfopristin
- Valproinsäure
- Cimetidin
- Trizyklische Antidepressiva, Vasodilatatoren
- Cisaprid

Wenn Adalat LA 30 mg gleichzeitig mit einem dieser Arzneimittel angewendet wird, sollte der Blutdruck überwacht werden und, falls erforderlich, eine Verringerung der Nifedipin-Dosis in Betracht gezogen werden.

Nifedipin ist vor der 20. Schwangerschaftswoche kontraindiziert. Nifedipin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert eine Nifedipinbehandlung. Nifedipin sollte nur für Frauen mit schwerer Hypertonie in Betracht gezogen werden, bei denen eine Standardtherapie nicht wirksam ist (siehe Abschnitt 4.6).

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

Zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen, siehe Abschnitt 4.2.

Information über sonstige Bestandteile

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen

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

Sowohl das Ausmaß wie auch die Dauer der Interaktionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn Adalat LA 30 mg 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 moderate Inhibitoren dieses Enzymsystems bekannt sind, sollte der Blutdruck überwacht und ggf. die Nifedipin-Dosis angepasst werden (siehe Abschnitt 4.2):

Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)
Es wurden keine Interaktionsstudien mit Nifedipin und Makrolid-Antibiotika durchgeführt. Da aber bekannt ist, dass bestimmte Makrolid-Antibiotika das CYP3A4-System hemmen, kann ein Anstieg der Plasmakonzentration von Nifedipin bei gleichzeitiger Anwendung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Azithromycin, obwohl strukturell verwandt mit den Makrolid-Antibiotika, ist kein Inhibitor von CYP3A4.

Anti-HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)
Es wurde keine klinische Interaktionsstudie mit Nifedipin und Protease-Inhibitoren durchgeführt. Protease-Inhibitoren sind als Hemmer des Cytochrom P450 3A4-Systems bekannt. Außerdem wurde gezeigt, dass Arzneimittel dieser Klasse *in vitro* den Cytochrom P450 3A4-vermittelten Metabolismus von Nifedipin hemmen. Wenn diese Arzneimittel zusammen mit Nifedipin angewendet werden, kann ein erheblicher Anstieg der Plasmakonzentration von Nifedipin aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus und einer verringerten Elimination nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol)
Eine formale Interaktionsstudie mit Nifedipin und Antimykotika vom Azol-Typ wurde nicht durchgeführt. Wirkstoffe dieser Substanzklasse sind als Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4-Systems bekannt. Daher kann die Möglichkeit der Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von Nifedipin aufgrund eines verminderten First-Pass-Metabolismus bei gleichzeitiger oraler Anwendung beider Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fluoxetin
Es wurde keine klinische Interaktionsstudie mit Nifedipin und Fluoxetin durchgeführt. Es wurde gezeigt, dass Fluoxetin *in vitro* den Cytochrom P450 3A4-vermittelten Nifedipin-Stoffwechsel inhibiert. Daher kann die Möglichkeit der Erhöhung der Nifedipin-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Nefazodon
Es wurde keine klinische Interaktionsstudie mit Nifedipin und Nefazodon durchgeführt. Nefazodon ist als Inhibitor des Cytochrom P450 3A4 vermittelten Stoffwechsels bekannt. Daher kann die Möglichkeit der Erhöhung der Nifedipin-Plasmaspiegel bei gleichzeitiger Anwendung beider Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

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

Valproinsäure
Es wurden keine Interaktionsstudien mit Nifedipin und Valproinsäure durchgeführt. Da gezeigt wurde, dass Valproinsäure die Plasmakonzentration des strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin durch eine Enzymhemmung erhöht, kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration und damit eine verstärkte Wirkung von Nifedipin nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cimetidin
Aufgrund der Hemmung von Cytochrom P450 3A4 kann Cimetidin zu einer Erhöhung des Nifedipin-Plasmaspiegels und somit zu einer verstärkten antihypertensiven Wirkung von Nifedipin führen (siehe Abschnitt 4.4).

Trizyklische Antidepressiva, Vasodilatatoren
Der antihypertensive Effekt kann verstärkt werden.

Cisaprid
Die gleichzeitige Anwendung von Cisaprid und Nifedipin kann zu erhöhten Plasmaspiegeln von Nifedipin führen.

Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4 System induzieren

Rifampicin
Rifampicin ist ein starker Cytochrom P450 3A4 Induktor. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Rifampicin ist die Bioverfügbarkeit von Nifedipin deutlich reduziert und somit die Wirksamkeit vermindert. Die Anwendung von Nifedipin in Kombination mit Rifampicin ist daher kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Antiepileptika (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital)
Phenytoin induziert das Cytochrom P450 3A4-System. 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. Wenn die Nifedipin-Dosis während der gleichzeitigen Anwendung beider Arzneimittel erhöht wird, sollte nach Beendigung der Phenytoin-Therapie eine Reduktion der Nifedipin-Dosis in Betracht gezogen werden.
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.

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-II (AT1)-Rezeptorantagonisten
- andere Calciumantagonisten
- Alpha-Rezeptorenblocker
- PDE-5-Inhibitoren

- Alpha-Methyldopa

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

Digoxin
Die gleichzeitige Anwendung von Nifedipin und Digoxin kann zu einer reduzierten Digoxin-Ausscheidung und damit zu einer Erhöhung des Digoxin-Plasmaspiegels führen. Aus diesem Grund sollte der Patient vorsorglich auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung überwacht und der Plasmaspiegel kontrolliert werden. Ggf. ist die Glykosiddosis zu verringern.

Theophyllin
Nifedipin kann eine Erhöhung des Theophyllin-Plasmaspiegels bewirken.

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 oder Absetzen von Nifedipin die Kontrolle des Chinidin-Plasmaspiegels und, falls erforderlich, eine Anpassung der Chinidin-Dosis empfohlen wird. In einigen Fällen wurde über einen Anstieg der Nifedipin-Plasmakonzentration infolge von Chinidin berichtet, während in anderen Fällen keine Veränderung in der Pharmakokinetik von Nifedipin beobachtet wurde. Wenn die Einnahme von Chinidin während einer Behandlung mit Nifedipin begonnen wird, wird deshalb empfohlen, den Blutdruck sorgfältig zu überwachen und ggf. die Nifedipin-Dosis zu verringern.

Tacrolimus
Tacrolimus wird über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert. Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus und Nifedipin kann zu erhöhten Tacrolimus-Plasmaspiegeln führen. Aus diesem Grund wird eine regelmäßige Plasmaspiegelkontrolle und, falls erforderlich, eine Reduzierung der Tacrolimus-Dosis empfohlen.

Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Grapefruitsaft
Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom P450 3A4-System. 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. Nach regelmäßigem Genuss von Grapefruitsaft, kann dieser Effekt über mindestens 3 Tage nach der letzten Einnahme von Grapefruitsaft anhalten. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Nifedipin-Behandlung ist deshalb der Genuss von Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere Arten von Wechselwirkungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nifedipin ist vor der 20. Schwangerschaftswoche kontraindiziert. Nifedipin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert eine Nifedipinbehandlung. Nifedipin sollte nur für Frauen mit schwerer Hypertonie in Betracht gezogen werden, bei denen eine Standardtherapie nicht wirksam ist (siehe Abschnitt 4.4).
Erfahrungen aus geeigneten und kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren liegen nicht vor. Die verfügbaren Informationen sind nicht ausreichend, um negative Effekte auf das ungeborene und neugeborene Kind auszuschließen.
Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkung von Nifedipin (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.
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.

Stillzeit

Während der Stillzeit darf Nifedipin nicht angewendet werden.
Nifedipin geht in die Muttermilch über. Die Nifedipinkonzentration in der Milch ist nahezu vergleichbar mit der Serumkonzentration der Mutter (siehe Abschnitt 4.3).

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, 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 diesen Arzneimitteln 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 sowie 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

Nebenwirkungen, die in placebokontrollierten Studien mit Nifedipin beobachtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet (sortiert nach CIOMS-III-Kategorien; Nifedipin n = 2.661; Placebo n = 1.486; Stand 22. Februar 2006 und ACTION-Studie: Nifedipin n = 3.825; Placebo n = 3.840).

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 Häufigkeiten sind dabei folgendermaßen definiert: 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). Nebenwirkungen, die nur in Post-Marketing-Studien auftraten und für die eine Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann, sind in der Kategorie „nicht bekannt“ aufgelistet.

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	Ödeme (inkl. periphere Ödeme)	Vasodilatation (z. B. Flush)	Hypotonie Synkope			
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Nasenbluten Verstopfte Nase Dyspnoe			Lungenödem[3]
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation Nausea	Gastrointestinale Schmerzen und Bauchschmerzen Dyspepsie Flatulenz Mundtrockenheit	Gingivahyperplasie Anorexie Völlegefühl Aufstoßen		Bezoare Dysphagie Darmverschluss Darmulzera Emesis Ösophagitis
Leber-und Gallenerkrankungen			Vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte	Ikterus		

Systemorganklasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
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.
[3] = die Fälle wurden berichtet bei der Anwendung als Tokolytikum während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

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:
Blutdruckabfall, Bewusstseinstrübung bis zum Koma, tachykarde/bradykarde Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem.

Therapie der Intoxikation

Therapeutisch stehen die Nifedipinelimination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund.
Nach oraler Ingestion ist eine ausgiebige Magenspülung - evtl. in Kombination mit einer Dünndarmspülung - 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 Laxantien ist allerdings die Hemmung der Darmmuskulatur bis zur Darmatonie unter Calciumantagonisten zu beachten.
Nifedipin ist nicht dialysierbar; eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.
Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Atropin und/oder Beta-Sympathomimetika behandelt; bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich.
Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation kann mit Calcium (10-20 ml einer 10%igen Calciumgluconat-Lösung, langsam intravenös injiziert und falls erforderlich wiederholt) therapiert werden. In der Folge kann der Calciumspiegel hochnormal oder leicht erhöht sein. Wenn mit Calcium keine ausreichende Erhöhung des Blutdrucks erreicht wird, werden zusätzlich vasokonstriktive Sympathomimetika wie Dopamin (bis 25 µg je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (bis 15 µg je kg Körpergewicht je Minute) oder Noradrenalin, Epinephrin bzw. Norepinephrin verabreicht. Die Dosierung dieser Arzneimittel richtet sich allein nach der erzielten Wirkung. Die zusätzliche Flüssigkeits- oder Volumenzufuhr sollte zurückhaltend und wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumantagonist (1,4-Dihydropyridin-Derivat)
Antihypertonikum
ATC-Code: C08CA05.

Wirkmechanismus

Nifedipin ist ein Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridintyp. Calciumantagonisten hemmen den Einstrom von Calciumionen durch den langsamen Calciumkanal 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 Calciumantagonisten kann es reflektorisch zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens kommen. Diese Zunahme ist jedoch nicht ausgeprägt genug, um die Vasodilatation zu kompensieren.
Bei Langzeitbehandlung mit Nifedipin kehrt das anfangs erhöhte Herzminutenvolumen wieder auf den Ausgangswert zurück. Beim Hypertoniker ist eine besonders deutliche Blutdruckabnahme nach Nifedipin zu beobachten.
In einer multizentrischen, randomisierten, placebo-kontrollierten, Doppelblind-Studie (ACTION-Studie) mit 7665 Patienten mit stabiler Angina Pectoris, die eine bestmögliche Standardtherapie erhielten, wurden die Effekte von Nifedipin gegenüber Placebo auf klinische Ergebnisse untersucht.

Die Nifedipin-Gruppe umfasste 3825 Patienten und die Placebo-Gruppe 3840 Patienten. Als primärer Endpunkt für die Wirksamkeit dienten folgende Parameter: kombinierte Häufigkeit von Todesfällen jedweder Ursache, akuter Myokardinfarkt, refraktäre Angina pectoris, neu-diagnostizierte Herzinsuffizienz, Schlaganfall mit Debilität sowie periphere Revaskularisation. Es wurden keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen festgestellt (P=0,54).
In einer vorher definierten Analyse einer Untergruppe von 3997 Angina-Pectoris-Patienten, die vor Studienbeginn einen Bluthochdruck aufwiesen, konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Nifedipin zu einer signifikanten Verringerung (13%) beim primären Endpunkt für die Wirksamkeit führte.
Mit der ACTION-Studie wurde auch die Sicherheit der Nifedipin-Anwendung belegt, denn der primäre Endpunkt für die Sicherheit (kombinierte Häufigkeit von Todesfällen jedweder Ursache, akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall mit Debilität) war in beiden Behandlungsgruppen gleich (P=0,86).
Nifedipin zeigte in 2 von 3 vorher definierten sekundären Endpunkten positive Effekte. Die kombinierte Häufigkeit von Todesfällen, größere kardiovaskuläre Ereignisse, Revaskularisationen und Koronarangiographien waren um 11% verringert (P=0,0012), hauptsächlich infolge einer deutlichen Verringerung von Koronarangiographien. In der Nifedipin-Gruppe waren 150 Koronarangiographien als Primäruntersuchung weniger erforderlich als in der Placebo-Gruppe. Die Anzahl der gesamten vaskulären Ereignisse war um 9% verringert (P=0,027), im Wesentlichen als Folge von weniger perkutan-invasiven Koronareingriffen und weniger Bypass-Operationen. Insgesamt waren in der Nifedipin-Gruppe 89 weniger Primärmaßnahmen nötig als unter Placebo. Beim dritten der sekundären Endpunkte, und zwar bei den größeren kardiovaskulären Ereignissen, waren keine Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen feststellbar (P=0,26).

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

Adalat LA 30 mg ist eine Darreichungsform, die auf dem Prinzip einer osmotischen Pumpe basiert. Die zweischichtige Tablette enthält in einer Schicht den Wirkstoff Nifedipin sowie weitere Bestandteile, die zusammen mit Wasser oder gastrointestinaler Flüssigkeit eine wässrige Suspension bilden. Die zweite Schicht enthält Polymere, die sich in Flüssigkeit ausdehnen und damit Druck auf die erste Schicht ausüben. Die Tablette ist von einer für Wasser durchlässigen Membran umgeben, in die eine Öffnung geschaffen wurde, durch die der Wirkstoff austreten kann. Nifedipin wird im gesamten Darmtrakt kontinuierlich über einen Zeitraum von 24 Stunden resorbiert. Die Resorption ist im Bereich 6-18 Stunden nach Einnahme nahezu konstant. Die Folge davon ist das Erreichen des Steady-State schon nach der zweiten Gabe sowie minimale Plasmaspiegel-Schwankungen im Tagesverlauf.
Die Polymere werden nicht resorbiert, und nach Abgabe des Wirkstoffs wird die Tablettenhülle unverändert mit den Faeces ausgeschieden.

Nifedipin wird zu 95-98% an Plasmaeiweiß (Albumin) gebunden. Für Nifedipin wurde ein mittleres Verteilungsvolumen Vss 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 Metaboliten zeigen keine pharmakodynamischen Aktivitäten. Weder die unveränderte Substanz noch der Metabolit M-1 werden in nennenswertem Maße renal eliminiert (< 0,1% der Dosis). Die polaren Metaboliten M-2 und M-3 werden zu etwa 50% der Dosis im Urin

gefunden (zum Teil in konjugierter Form), wobei der überwiegende Teil innerhalb von 24 h ausgeschieden wird. Der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden.

In einer Studie, die die Pharmakokinetik von Nifedipin bei Patienten mit leichter (Child Pugh A) oder moderater (Child Pugh B) Einschränkung der Leberfunktion und Patienten mit normaler Leberfunktion vergleicht, war die orale Clearance von Nifedipin im Durchschnitt um 48% (Child Pugh A) bzw. 72% (Child Pugh B) reduziert. Resultierend daraus waren die AUC und C_{max} von Nifedipin im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion im Durchschnitt um 93% und 64% (Child Pugh A) bzw. um 253% und 171% (Child Pugh B) erhöht. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

Bioverfügbarkeit

Die Pharmakokinetik von Adalat LA 30 mg ist gekennzeichnet durch niedrige maximale Plasmaspiegel und geringe peak-trough-Fluktuation. Die 24h-Plasmaprofile zeigen im Steady-State ein Plateau, wodurch eine einmal tägliche Applikation möglich ist.
Die relative Bioverfügbarkeit im Vergleich zur Adalat Kapsel beträgt 75%.
Die folgende Tabelle zeigt die maximalen Plasmakonzentrationen (Cmax), die Zeitpunkte der maximalen Plasmakonzentrationen (tmax) sowie die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Nifedipin nach Einmal- und Mehrfachgabe von Adalat LA 30 mg (geometrische Mittelwerte):

Dosierung von Adalat LA 30 mg		Cmax [µg/l]	AUC [µg x h/l]	tmax** [h]
30 mg	nach Einmalgabe	16-22	290-480	11-17
	nach Mehrfachgabe	31	514	9
60 mg (2 x 30 mg)	nach Einmalgabe	30-36	520-820	10-17
	nach Mehrfachgabe	49-62	720-980	7-12

** arithmetische Mittelwerte

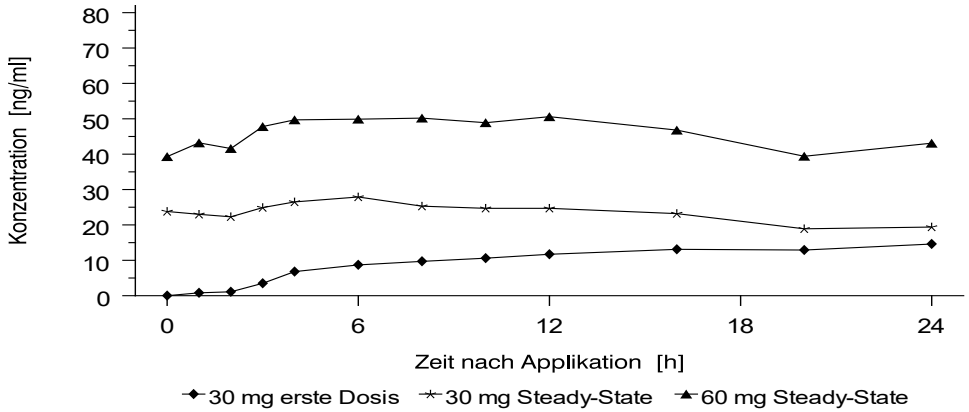


Abb.: Nifedipin-Plasmakonzentrationen nach Einmalgabe von Adalat LA 30 mg und nach Mehrfachgabe von 30 mg (1 x Adalat LA 30 mg) und 60 mg (2 x Adalat LA 30 mg) (geometrische Mittelwerte)

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.

a) Akute Toxizität
Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierarten untersucht. Es zeigte sich keine besondere Empfindlichkeit.

b) Chronische Toxizität
Untersuchungen an Ratten und Hunden zeigten keine besondere toxische Wirkung von Nifedipin.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential
Die *in vivo*- und *in vitro*-Untersuchungen verliefen durchweg negativ, so dass eine mutagene Wirkung im Menschen hinreichend ausgeschlossen werden kann.
Eine Langzeituntersuchung (2 Jahre) an der Ratte ergab keine Hinweise auf tumorerzeugende Effekte von Nifedipin.

d) Reproduktionstoxizität
Experimentelle Studien haben bei drei Tierspezies (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.
Erfahrungen mit der Anwendung beim Menschen in den ersten sechs Monaten der Schwangerschaft liegen nicht vor. Eine Anwendung von Nifedipin ohne nachteilige Folgen in den letzten drei Monaten der Schwangerschaft ist für eine geringe Zahl von Fällen beschrieben worden. Nifedipin hat eine tokolytische Wirkung.
Nifedipin geht in die Muttermilch über. Zur Anwendung in der Stillzeit liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Celluloseacetat, Eisen(III)-oxid (E 172), Hyprolose, Hypromellose, Macrogol 3350, Macrogol 200 000, Macrogol 5 Mio., Magnesiumstearat, Natriumchlorid, Propylenglycol, Titan (IV)-oxid (E 171).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

PP/ Aluminiumfolie- oder PA/Al/PVC/ Aluminiumfolie-Blister: 4 Jahre
PVC/PVDC/ Aluminiumfolie-Blister: 3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Polypropylen (farblos) (PP)/ Aluminiumfolie - oder Polyamid/Aluminium/Polyvinylchrlorid (PA/Al/PVC)/ Aluminiumfolie - oder Polyvinylchlorid/Polyvinylidenchlorid (PVC/PVDC)/ Aluminiumfolie - Blister in Faltschachteln

Packungen mit 30 Retardtabletten à 30 mg Nifedipin
Packungen mit 50 Retardtabletten à 30 mg Nifedipin
Packungen mit 100 Retardtabletten à 30 mg Nifedipin
Klinikpackungen mit 100 Retardtabletten à 30 mg Nifedipin

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30 51 348
Fax: (0214) 2605 51603
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Zul.-Nr.: 37545.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNGEN / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNGEN

Datum der Erteilung der Zulassung: 20. April 1998
Datum der Verlängerung der Zulassung: 10. November 2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

WEITERE ANGABEN (nationale Besonderheiten)

	Angaben	**Angabe im Vergleich zum Vorgänger geändert (x=ja!)**
	Warenzeichen	
Version	DE/20	x
Stand der Information	April 2022	x