Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SPC)

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nifedipin STADA® 20 mg Retardtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Retardtablette enthält 20 mg Nifedipin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Retardtablette enthält 36,2 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Retardtablette

Gräulich rote, oblonge Tablette mit beidseitiger Bruchkerbe.
Die Tablette darf nicht geteilt werden.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina),
- vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina),
- essenzielle Hypertonie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte 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 eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden; ggf. kann eine Dosisreduktion notwendig sein. Patienten mit schwerer zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit einer niedrigen Dosis behandelt werden.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
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.

Chronisch stabile Angina pectoris
2-mal täglich 1 Retardtablette Nifedipin STADA® 20 mg.
Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 40 mg Nifedipin erhöht werden.

Vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
2-mal täglich 1 Retardtablette Nifedipin STADA® 20 mg.
Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 40 mg Nifedipin erhöht werden.

Essenzielle Hypertonie
2-mal täglich 1 Retardtablette Nifedipin STADA® 20 mg.
Bei Bedarf kann die Dosis auf 2-mal täglich 40 mg Nifedipin erhöht werden.

Art und Dauer der Anwendung
Die Retardtabletten werden nach den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z.B. 1 Glas Wasser, kein Grapefruitsaft!), am Besten morgens und abends, möglichst immer zur selben Uhrzeit, eingenommen.

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

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

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

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Herz-Kreislauf-Schock,
- höhergradige Aortenstenose,
- instabile Angina pectoris,
- akuter Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen),
- gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, da aufgrund der Enzyminduktion keine wirksamen Nifedipin-Plasmaspiegel erreicht werden (siehe Abschnitt 4.5),
- Schwangerschaft, es sei denn, die Anwendung ist zwingend notwendig (siehe Abschnitt 4.6),
- Stillzeit.

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 entstehen).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden, in schweren Fällen kann eine Dosisverringerung erforderlich sein.

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,
- Quinupristin/Dalfopristin,
- Valproinsäure,
- Cimetidin,
- trizyklische Antidepressiva, Vasodilatatoren,
- Cisaprid,
- Diltiazem.

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.

Nifedipin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert eine Nifedipin-Behandlung. Nifedipin sollte nur für Frauen mit schwerer Hypertonie in Betracht gezogen werden, bei denen eine Standardtherapie nicht wirksam ist (siehe Abschnitt 4.3 und 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.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert, 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 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 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 bestimmten HIV-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).

Quinupristin/Dalfopristin
Die gleichzeitige Anwendung von Quinupristin/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.

Diltiazem
Diltiazem vermindert den Abbau von Nifedipin, evtl. Dosisreduktion von Nifedipin.

<u>Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4-System induzieren</u>
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-1 (AT_1)-Rezeptorantagonisten,
- andere Calciumantagonisten,
- Alpha-Rezeptorenblocker,
- PDE5-Inhibitoren,
- Alpha-Methyldopa.

Betarezeptorenblocker
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. Kürzlich veröffentlichte Daren deuten darauf hin, die gleichzeitig mit Nifedipin verabreichte Tacrolimus-Dosis in Einzelfällen eventuell reduziert werden muss. 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

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Nifedipin, insbesondere im ersten Trimester der Schwangerschaft, vor. Nifedipin darf 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 Abschnitte 4.3 und 4.4). Dabei sind Mutter und Kind sorgfältig zu überwachen. Sollte es zu einer Exposition während des ersten Trimesters gekommen sein, sollte der Schwangeren eine Ultraschallfeindiagnostik angeboten werden.

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).

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.

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.

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 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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).Nebenwirkungen, die unter „häufig“ aufgelistet sind wurden mit einer Häufigkeit von unter 3% beobachtet (Ausnahmen: „Ödeme“ [9,9%] und „Kopfschmerzen“ [3,9%]).

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				Blutbildveränderungen wie Anämie, Leukopenie, Thrombopenie, thrombozytopenische Purpura	Agranulozytose	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen wie z.B. Fieber, Bronchospasm	Urtikaria		anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion

			us bis hin zu lebensbedrohlicher Atemnot (nach Absetzen der Therapie reversibel), allergisches Ödem/Angioödem (einschließlich Larynxödem[1]), Pruritus, Exanthem			en
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen				Hyperglykämie		
Psychiatrische Erkrankungen			Angstreaktionen, Schlafstörungen			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, insbesondere zu Beginn der Behandlung	Schwindel, Benommenheit, Schwächegefühl	Migräne, Nervosität, Schläfrigkeit, Müdigkeit, Par-/Dysästhesien, Hypästhesien, Tremor			
Augenerkrankungen			Sehstörungen	Schwachsichtigkeit		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		Übelkeit, Obstipation	gastrointestinale Schmerzen und Bauchschmerzen, Dyspepsie, Diarrhö, Blähungen,	Gingivahyperplasie[4], Völlegefühl, Aufstoßen, Anorexie		Ösophagussphinkter Insuffizienz

			Erbrechen, Mundtrockenheit			
Leber- und Gallenerkrankungen			Vorübergehender Anstieg der Leberenzymwerte, intrahepatische Cholestase	Ikterus		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Erythem, Erythromelalgie insbesondere zu Beginn der Behandlung	Schwitzen	allergische Photosensitivität, palpable Purpura	exfoliative Dermatitis	toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Myalgien, geschwollene Gelenke, Arthralgien, Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			bei Niereninsuffizienz vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion, Polyurie, Dysurie			
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).
[4] Unter längerer Behandlung mit Nifedipin kann es zu Zahnfleischveränderungen (z.B. Gingivahyperplasie) kommen, die sich nach Absetzen der Therapie völlig zurückbilden.

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 einer Intoxikation
Folgende Symptome werden bei einer schweren Vergiftung mit Nifedipin beobachtet: Bewusstseinstrübung bis zum Koma, Blutdruckabfall, tachykarde/bradykarde Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, kardiogener Schock mit Lungenödem.

Therapie einer 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 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 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-Sympathikomimetika 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- und Volumenzufuhr sollte zurückhaltend und wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker
ATC-Code: C08CA05

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 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.

<u>Kinder und Jugendliche</u>
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 Nüchterneinnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nifedipin unterliegt einem „*First-Pass*-Effekt“ in der Leber, so dass die systemische Verfügbarkeit oral verabreichten 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 Plasmaeiweiß (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 h ausgeschieden wird. Der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,7 - 3,4 Stunden (nicht retardierte Zubereitung). Eine Kumulation der Substanz bei Dauertherapie nach üblicher Dosierung wurde nicht beschrieben.

Bei eingeschränkter Leberfunktion kommt es zu einer deutlichen Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und zu einer Verminderung der Gesamt-Clearance. Eine Dosisreduzierung kann gegebenenfalls erforderlich sein.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit
In-vivo- und *In-vitro*-Untersuchungen zur Mutagenität verliefen negativ, so dass eine mutagene Wirkung im Menschen hinreichend sicher ausgeschlossen werden kann.

Eine Langzeituntersuchung (2 Jahre) an der Ratte ergab keine Hinweise auf tumorerzeugende Effekte von Nifedipin.

Experimentelle Studien haben bei drei Tierspezies (Ratte, Kaninchen, Maus) Hinweise auf teratogene Effekte (Gaumenspalten, kardiovaskuläre und digitale Anomalien) ergeben. Die Behandlung von Affen führte zu kleinen Plazenten und einer Unterentwicklung der Chorionzotten. Hypoxien und Azidosen wurden bei dieser Tierart ebenfalls beobachtet.

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile
Mikrokristalline Cellulose, Hypromellose, Lactose-Monohydrat, Macrogol 6000, Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Maisstärke, Polysorbat 80, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172), Titandioxid (E171).

6.2 Inkompatibilitäten
Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit
3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses
Aluminium/PVC Blister

Originalpackung mit 50 und 100 Retardtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApharm GmbH
Stadastraße 2–18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

10260.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung: 23. Februar 1990
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Juli 2003

10. Stand der Information

August 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig