

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nifedipin Denk 10 mg retard, Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Retardtablette enthält 10 mg Nifedipin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 39 mg Lactose Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtabletten

Rosafarbene, runde Retardtabletten mit Filmüberzug

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)
- Vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
- Essentielle Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

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 schwerer cerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit einer niedrigen Dosis behandelt werden. Nifedipin 10 mg retardiert ist vor allem für Hochdruckpatienten mit schwerer cerebrovaskulärer Erkrankung und Patienten, die aufgrund ihres geringen Körpergewichtes oder einer Mehrfachbehandlung mit anderen blutdrucksenkenden Mitteln eine übermäßige Reaktion auf die Nifedipingabe erwarten lassen. Auch Patienten, deren Nebenwirkungen auf die Nifedipinbehandlung eine feinere Dosisabstufung wünschenswert erscheinen lassen, sollten individuell mit Nifedipin 10 mg retardiert eingestellt werden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsangaben:

Chronisch stabile Angina pectoris

2mal täglich 1 Retardtablette Nifedipin Denk 10 mg retard.

Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 2mal 20 mg bis 2mal 40 mg Nifedipin möglich.

Vasospastische Angina pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)

2mal täglich 1 Retardtablette Nifedipin Denk 10 mg retard.

Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 2mal 20 mg bis 2mal 40 mg Nifedipin möglich.

Essentielle Hypertonie

2mal täglich 1 Retardtablette Nifedipin Denk 10 mg retard.

Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 2mal 20 mg bis 2mal 40 mg Nifedipin möglich.

Hinweis

Bei der gleichzeitigen Gabe von Mitteln, die das Cytochrom P450 3A4-System hemmen oder induzieren, kann es erforderlich sein, die Nifedipin-Dosis anzupassen oder ggf. ganz auf die Anwendung von Nifedipin zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Nifedipin Denk wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Nifedipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurden nicht untersucht. Derzeit verfügbare Daten zur Anwendung von Nifedipin bei Hypertonie werden in Abschnitt 5.1. beschrieben.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

Die Pharmakokinetik von Nifedipin ist bei älteren Menschen verändert, so dass geringere Erhaltungsdosen Nifedipin erforderlich sein können.

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).

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

In der Regel wird Nifedipin Denk nach den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser), am besten morgens und abends, möglichst immer zur selben Uhrzeit, eingenommen.

Nifedipin Denk darf nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Es wird empfohlen für Nifedipin Denk zwischen den Einzeldosierungen einen Zeitabstand von 12 Stunden einzuhalten, jedoch nicht weniger als 4 Stunden.

Das Absetzen von Nifedipin Denk - 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.

Die Dauer der Behandlung bestimmt der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Nifedipin Denk 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 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)

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)

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, Vasodilatoren
- Cisaprid

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 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.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Nifedipin Denk

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Nifedipin Denk 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 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, Vasodilatoren

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 Schwan-

gerschaft 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 zugrundeliegenden 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 Kopfreion 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 soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und 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 ($\geq 1/10$)

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.)

Systemor- ganklasse (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
Herzkrankungen		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			Nasenbluten Verstopfte Nase Dyspnoe			Lungenödem ³

und Medi- astinums						
Erkrankun- gen des Gastrointes- tinaltrakts		Obstipation Nausea	Gastrointes- tinale Schmerzen und Bauch- schmerzen Dyspepsie Flatulenz Mundtro- ckenheit	Gingivahy- perplasie Anorexie Völlegefühl Aufstoßen		Emesis Ösophagitis
Leber- und Gallener- krankungen			Vorüberge- hender An- stieg der Lebe- renzym- werte	Ikterus		
Erkrankun- gen der Haut und des Unter- hautzellge- webes		Erythro- melalgie insbeson- dere zu Be- ginn der Behand- lung, Schwitzen	Erythem	Allergische Photosensi- tivität Palpable Purpura	Exfoliative Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmus- kulatur-, Bindege- webs- und Knochener- krankungen			Muskel- krämpfe Geschwol- lene Ge- lenke Myalgie			Arthralgie
Erkrankun- gen der Nieren und Harnwege			Polyurie Dysurie Bei Nie- reninsuffizi- enz vo- rüberge- hende Ver- schlechtere- rung der Nierenfunk- tion mög- lich.			
Erkrankun- gen der Ge- schlechtsor- gane und der Brustdrüse			Erektile Dysfunk- tion	Gynäko- mastie, die nach Abset- zen von Ni- fedipin re- versibel ist.		
Allgemeine Erkrankun- gen und Be- schwerden am Verab- reichungs- ort		Allgemei- nes Un- wohlsein	Unspezifi- sche Schmerzen, Schüttel- frost			

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

Therapie von Intoxikationen

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 Retardpräparaten 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 β -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 $\mu\text{g je kg Körpergewicht je Minute}$), Dobutamin (bis 15 $\mu\text{g je kg Körpergewicht je Minute}$) 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: Calciumantagonist, 1,4-Dihydropyridin-Derivat, ATC-Code:

Wirkmechanismus

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. Eine besonders deutliche Blutdruckabnahme nach Nifedipin ist beim Hypertoni-ker zu beobachten.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenResorption

Der Wirkstoff Nifedipin wird nach peroraler Nüchterneinnahme nahezu vollständig resorbiert. Nifedipin unterliegt einem „First-Pass-Effekt“ in der Leber, so dass die systemische Verfügbarkeit oral verabreichten schnell freisetzenden 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 bis 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 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. Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,7 - 3,4 Stunden (nicht retardierte Zubereitung). Eine Kumulation der Substanz bei Dauertherapie nach üblicher Dosierung wurde nicht beschrieben.

Elimination

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).

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.

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 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 treten aber auch bei Tieren auf, die Nifedipin nur nach der Organogenese erhalten hatten.

Infolge der Nifedipingabe traten verschiedene embryotoxische, plazentotoxische und fetotoxische Effekte auf, einschließlich verkrüppelte Feten bei Ratten, Mäusen und Kaninchen, kleine Plazenten und unterentwickelte Chorionzotten bei Affen, Absterben von Embryonen und Feten bei Ratten, Mäusen und Kaninchen sowie verlängerte Trächtigkeiten und verringerte Überlebensraten bei neugeborenen Ratten (andere Tierarten wurden hierauf nicht untersucht). Alle Dosen, die in experimentellen Untersuchungen teratogene, embryotoxische und fetotoxische Effekte zur Folge hatten, wirkten auch toxisch auf die Muttertiere und waren um ein Mehrfaches höher als die empfohlene Höchstdosis für den Menschen (siehe Abschnitt 4.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke, Mikrokristalline Cellulose, Lactose Monohydrat, Polysorbat 80, Magnesiumstearat, Hypromellose, Macrogol 6000, Talkum, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172).

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

Gefärbter Blister aus PVC/PVdC-Folie und Alu-Folie.

Packungen mit 30, 50 und 100 Retardtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Denk Pharma GmbH & Co. KG

Prinzregentenstraße 79
81675 München
Tel.: 089 / 23 00 29 - 0
Fax: 089 / 23 00 29 - 480
Email: pharma@denkpharma.de

8. ZULASSUNGNUMMERN

21956.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

27.07.1990/07.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig
