

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Nifedipin AL 5
Nifedipin 5 mg pro Weichkapsel

Nifedipin AL 10
Nifedipin 10 mg pro Weichkapsel

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Nifedipin AL 5

1 Weichkapsel enthält 5 mg Nifedipin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Weichkapsel enthält 0,34 mg Racementhol.

Nifedipin AL 10

1 Weichkapsel enthält 10 mg Nifedipin.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Weichkapsel enthält 0,68 mg Racementhol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Nifedipin AL 5

Weichkapsel
Braune, opake Weichkapsel mit schwach gelbem Inhalt.

Nifedipin AL 10

Weichkapsel
Dunkelbraune, opake Weichkapsel mit flüssigem gelbem Inhalt.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

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

Zusätzlich für Nifedipin AL 10

- Essenzielle Hypertonie,
- Raynaud-Syndrom,
- hypertensiver Notfall.

Hinweis:

Bei Patienten mit essenzieller Hypertonie oder chronischer Angina pectoris, die mit Nifedipin in schnell freisetzenden Darreichungsformen (Nifedipin AL 5/Nifedipin AL 10 gehören dazu) behandelt wurden, haben sich Hinweise auf einen dosisabhängigen Anstieg von Komplikationen des Herz-Kreislauf-Systems (z.B. Myokardinfarkt) und eine Erhöhung der Sterblichkeit ergeben. Daher ist Nifedipin AL 5/-10 bei diesen beiden Erkrankungen nur dann einzusetzen, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

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.

Kinder und Jugendliche

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.

Zusätzlich für Nifedipin AL 5

Nifedipin AL 5 ist vor allem für Patienten mit schwerer cerebrovaskulärer Erkrankung und für Patienten geeignet, die aufgrund ihres geringen Körpergewichtes oder einer Mehrfachbehandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln 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 5 mg eingestellt werden.

Zusätzlich für Nifedipin AL 10

Patienten mit schwerer cerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit einer niedrigen Dosis behandelt werden.

Nifedipin AL 5

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

3-mal täglich 5 mg Nifedipin (entspr. 3-mal täglich 1 Weichkapsel Nifedipin AL 5).
Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 3-mal 10 mg bis 3-mal 20 mg Nifedipin möglich.

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

Nifedipin AL 10

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

Essenzielle Hypertonie

Raynaud-Syndrom

3-mal täglich 10–20 mg Nifedipin (entspr. 3-mal täglich 1–2 Weichkapseln Nifedipin AL 10).

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

Hypertensiver Notfall

10 mg Nifedipin oral (entspr. 1 Weichkapsel Nifedipin AL 10).

Da ein besonders rascher Wirkungseintritt notwendig ist, muss die Kapsel zerbissen und mit dem Inhalt sofort hinuntergeschluckt werden.

Bei ausbleibender oder ungenügender Wirkung kann frühestens nach ca. 30 Minuten eine erneute Gabe von 10 mg Nifedipin erfolgen. Bei kürzerem Einnahmeabstand und/oder höherer Dosierung können bedrohliche Erniedrigungen des Blutdrucks auftreten.

Art der Anwendung

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

Zusätzlich für Nifedipin AL 10

Hypertensiver Notfall

Die Kapsel muss zerbissen und mit dem Inhalt sofort hinuntergeschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Racementhol 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.

Diese Arzneimittel dürfen wegen des Gehalts an Racementhol nicht angewendet werden bei:

- Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren,
- Patienten mit Asthma bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen.

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).

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

Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es gelegentlich zum Auftreten von Angina pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen.

Sehr selten ist über das Auftreten von Myokardinfarkten berichtet worden.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden, in schweren Fällen kann eine Dosisverringering 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

Nifedipin AL 5
Nifedipin AL 10

ALIUD PHARMA®

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, Vasodilatoren,
- 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.

Sonstige Bestandteile

Nifedipin AL 5/- 10 enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Weichkapsel, 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 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 durchge-

führt. 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 Er-

höhung 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.

Diltiazem

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

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-1 (AT₁)-Rezeptorantagonisten,
- andere Calciumantagonisten,
- Alpha-Rezeptorenblocker,
- PDE5-Inhibitoren,
- Alpha-Methylthiodopa.

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 Glykosid-dosis 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 Daten 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 verlangsamtsten 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 1. Trimester der Schwangerschaft, vor. Nifedipin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der klinische Zustand der Frau erfordert zwingend 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 1. 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 Mehrlingschwangerschaften (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 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 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 Tabelle auf Seite 4 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.

Bei Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie kann infolge der Vasodilatation ein deutlicher Blutdruckabfall auftreten.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Racemethol Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden. Racemethol kann bei Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren einen Laryngospasmus hervorrufen.

Nifedipin AL 5
Nifedipin AL 10

ALIUD PHARMA®

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, Bronchospasmus bis hin zu lebensbedrohlicher Atemnot (nach Absetzen der Therapie reversibel), allergisches Ödem/Angioödem (einschließlich Larynxödem ¹), Pruritus, Exanthem	Urtikaria		anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
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, Erbrechen, Mundtrockenheit	Gingivahyperplasie ⁴ , Völlegefühl, Aufstoßen, Anorexie		Ösophagus-sphinkter-Insuffizienz
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 Knochenkrankungen			Myalgien, geschwollene Gelenke, Arthralgien, Muskelkrämpfe			
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			bei Niereninsuffizienz vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion, Polyurie, Dysurie			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			erektiler 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.

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:

Bewusstseinsstörung 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 Darmspülung – indiziert.

Im Falle einer Intoxikation mit Nifedipin muss die Elimination so vollständig wie möglich erfolgen, einschließlich Dünndarm, um eine nachfolgende Absorption des Wirkstoffes 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-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- und Volumenzufuhr sollte zurückhaltend und wegen der

drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle erfolgen.

5. Pharmakologische Eigenschaften**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: 1,4-Dihydropyridin-Derivat, Calciumantagonist
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.

Kinder und Jugendliche

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Der Wirkstoff Nifedipin wird nach peroraler Nüchtereinnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nifedipin unterliegt einem „First-Pass-Effekt“ in der Leber, sodass 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, sodass 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 3 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**Nifedipin AL 5

Gelatine, Gereinigtes Wasser, Glycerol, Macrogol 400, Racementhol, Saccharin-Natrium, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

Nifedipin AL 10

Gelatine, Gereinigtes Wasser, Glycerol, Macrogol 400, Racementhol, Saccharin-Natrium, Eisen(III)-hydroxid-oxid $\times$ H₂O (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(II,III)-oxid (E 172).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen.

Originalpackung mit 20, 30, 50 und 100 Weichkapseln

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

Nifedipin AL 5
Nifedipin AL 10

ALIUD PHARMA®

7. Inhaber der Zulassung

ALIUD PHARMA® GmbH
Gottlieb-Daimler-Straße 19
D-89150 Laichingen
Telefon: 07333/9651-0
Telefax: 07333/9651-6004
info@aliud.de

8. Zulassungsnummern

Nifedipin AL 5
21767.00.00

Nifedipin AL 10
21767.01.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung/
Verlängerung der Zulassung**

Datum der Erteilung der Zulassung:
27. Februar 1992

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
07. Juni 2005

10. Stand der Information

Oktober 2020

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin