

---

**FACHINFORMATION****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nifical-Tropfen  
20 mg/ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

1 ml (20 Tropfen) der Tropfen zum Einnehmen, Lösung, enthält 20 mg Nifedipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:  
Enthält Pfefferminzöl (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Tropfen zum Einnehmen, Lösung.  
Klare, gelbe Lösung.

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

- Chronisch stabile Angina Pectoris
- Vasospastische Angina Pectoris (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
- Essenzielle Hypertonie

**Hinweis:**

Bei Patienten mit essenzieller (nicht organbedingter) Hypertonie oder chronischer Angina Pectoris, die mit Nifedipin in schnell freisetzenden Darreichungsformen (Nifical-Tropfen 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 sind Nifical-Tropfen bei diesen beiden Erkrankungen nur dann einzusetzen, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

**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 zerebrovaskulärer Erkrankung sollten mit einer niedrigen Dosis behandelt werden.

Soweit nicht anders verordnet, gelten die folgenden Dosierungsangaben für Erwachsene:

Chronisch stabile Angina Pectoris

3-mal täglich 10 bis 20 mg Nifedipin.

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

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

3-mal täglich 10 bis 20 mg Nifedipin.

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

Essenzielle Hypertonie

3-mal täglich 10 bis 20 mg Nifedipin.

Die maximale Tagesdosis beträgt 60 mg Nifedipin.

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

**Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen**

*Kinder und Jugendliche*

Nifical Tropfen werden nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nifedipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. 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, sodass geringere Erhaltungsdosen Nifedipin erforderlich sein können.

*Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion*

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden; ggf. kann in schweren Fällen eine Dosisreduktion erforderlich sein.

*Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion*

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Nifical-Tropfen werden nach den Mahlzeiten mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. 1 Glas Wasser), am besten morgens, mittags und abends, möglichst immer zur selben Uhrzeit, eingenommen.

Nifical-Tropfen dürfen nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

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

Wenn von schnell freisetzenden Darreichungsformen, wie z. B. Nifical-Tropfen, Einzeldosen von 20 mg Nifedipin angewendet werden, sollte zwischen den Dosen ein Intervall von mindestens 2 Stunden eingehalten werden.

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

Wegen der Lichtempfindlichkeit des Wirkstoffs Nifedipin müssen die Tropfen zum Einnehmen, Lösung, sofort nach Entnahme aus der Flasche eingenommen werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Nifical-Tropfen dürfen nicht eingenommen werden

- bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, Pfefferminzöl 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 Anwendung 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).

Nifical-Tropfen dürfen wegen des Gehaltes an Pfefferminzöl nicht bei Säuglingen und Kindern bis zu 2 Jahren angewendet werden.

Nifical-Tropfen dürfen wegen des Gehaltes an Pfefferminzöl nicht bei Patienten mit Asthma bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen, angewendet werden. Die Inhalation von Nifical-Tropfen kann zur Bronchokonstriktion führen.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- schwerer Hypotonie (RR-Wert weniger als 90 mmHg systolisch),
- dekompensierter Herzinsuffizienz,
- Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie (ein deutlicher Blutdruckabfall durch Vasodilatation kann auftreten),
- Schwangerschaft (siehe Abschnitte 4.3 und 4.6).

Die Einnahme von schnell freisetzenden Nifedipin-Darreichungsformen kann einen übermäßigen Blutdruckabfall mit Reflextachykardie 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 Dosisverringernng 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:

- Makrolidantibiotika (z. B. Erythromycin),
- Anti-HIV-Arzneimittel, Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir),

- Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol),
- Antidepressiva: Nefazodon und Fluoxetin,
- Quinupristin/Dalfopristin,
- Valproinsäure,
- Cimetidin,
- trizyklische Antidepressiva, Vasodilatoren,
- Cisaprid.

Wenn Nifical-Tropfen gleichzeitig mit einem dieser Arzneimittel angewendet werden, 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 werden, 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.

#### **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 Nifical-Tropfen zusammen mit den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln verabreicht werden sollen.

##### 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 4.4):

##### *Makrolidantibiotika (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-Arzneimittel, 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).

*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, 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,
- Betarezeptorenblocker,
- ACE-Inhibitoren,
- Angiotensin-1-(AT<sub>1</sub>-)Rezeptorantagonisten,
- andere Calciumantagonisten,
- Alpharezeptorenblocker,
- PDE-5-Inhibitoren,
- Alphamethyldopa.

*Betarezeptorenblocker*

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Betarezeptorenblockern 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. Gegebenenfalls 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, sodass 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

Nifical-Tropfen sind vor der 20. Schwangerschaftswoche kontraindiziert. Nifedipin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn der klinische Zustand der Frau erfordert eine Nifedipinbehandlung. Nifedipin sollte nur für Frauen mit schwerer Hypertonie in Betracht gezogen werden, bei denen eine Standardtherapie nicht wirksam ist (siehe Abschnitt 4.4). Erfahrungen aus geeigneten und kontrollierten klinischen Studien mit Schwangeren liegen nicht vor.

Die verfügbaren Informationen sind nicht ausreichend, um negative Effekte auf das ungeborene und neugeborene Kind auszuschließen.

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkung von Nifedipin (siehe Abschnitt 5.3).

Aus der klinischen Erfahrung ist kein spezifisches pränatales Risiko erkennbar, obwohl über eine Zunahme von Fällen mit perinataler Asphyxie, Kaiserschnittentbindung sowie Frühreife und intrauteriner 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.

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

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 so weit 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. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

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)					
<b>Systemorganklasse (MedDRA)</b>	<b>Sehr häufig</b>	<b>Häufig</b>	<b>Gelegentlich</b>	<b>Selten</b>	<b>Sehr selten</b>	<b>Nicht bekannt</b>
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				Leukopenie, Anämie, Thrombopenie, thrombozytopenische Purpura	Agranulozytose	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Allergische Reaktionen, allergisches	Urtikaria		Anaphylaktische/anaphylaktoide



			Ödem/Angio ödem (einschließ- lich Larynxödem <sup>1</sup> ), Pruritus, Exanthem			Reaktionen
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>			Angstreaktio- nen, Schlaf- störungen			
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstö- rungen</b>				Hyperglykä- mie		
<b>Erkrankungen des Nerven- systems</b>	Kopfschme- rzen	Schwindel, Benommen- heit, Schwächege- fühl	Migräne, Tremor, Par- /Dysästhesie, Schläfrigkeit /Müdigkeit, Nervosität			Hypästhesi- e
<b>Augenerkrank- ungen</b>			Sehstörungen			Augen- schmerzen
<b>Herzerkrankun- gen</b>		Palpitatione- n	Tachykardie, Schmerzen im Brustraum (Angina Pectoris <sup>2</sup> )		Myokardin- farkt <sup>2</sup>	
<b>Gefäßerkrank- ungen</b>	Ödeme (inkl. peripherer Ödeme)	Vasodilata- tion (z. B. Flush)	Hypotonie, Synkope			
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums</b>			Nasenbluten, verstopfte Nase, Dyspnoe			Lungenöde- m <sup>3</sup>
<b>Erkrankungen des Gastrointestina- ltrakts</b>		Obstipation , Nausea	Gastrointesti- nale Schmerzen und Bauchschmer- zen, Dyspepsie, Flatulenz, Mundtrocken- heit	Gingivahype- rplasie, Anorexie, Völlegefühl, Aufstoßen		Emesis, Ösophagitis
<b>Leber- und Gallenerkrank- ungen</b>			Vorüberge- hender Anstieg der Leberenzym- werte	Ikterus		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhaut-</b>		Erythromel- algie, insbesondere	Erythem	Allergische Photosensitiv- ität, palpable	Exfoliative Dermatitis	Toxische epidermale Nekrolyse

<b>zellgewebes</b>		e zu Beginn der Behandlung, Schwitzen		Purpura		
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>			Muskelkrämpfe, geschwollene Gelenke, Myalgie			Arthralgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>			Polyurie, Dysurie; bei Niereninsuffizienz vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion möglich			
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>			Erektile Dysfunktion	Gynäkomastie, die nach Absetzen von Nifedipin reversibel ist		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Allgemeines Unwohlsein	Unspezifische Schmerzen, Schüttelfrost			

<sup>1</sup> Kann zu lebensbedrohlichem Verlauf führen.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

Bei entsprechend sensibilisierten Patienten können durch Pfefferminzöl Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Atemnot) ausgelöst werden.

#### 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](http://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.

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 Betasympathikomimetika behandelt, bei bedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich.

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation kann mit Calcium (10 bis 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 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: C08CA05.

##### 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 Hypertoniker 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**

### Resorption

Der Wirkstoff Nifedipin wird nach peroraler Nüchtereinnahme nahezu vollständig resorbiert. Nifedipin unterliegt einem First-Pass-Effect in der Leber, sodass die systemische Verfügbarkeit oral verabreichten schnell freisetzenden Nifedipins bei 50 bis 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. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme kann zu einer verzögerten, jedoch nicht verminderten Resorption führen.

Nifedipin wird zu 95 bis 98 % an Plasmaeiweiß (Albumin) gebunden. Für Nifedipin wurde ein mittleres Verteilungsvolumen  $V_{SS}$  von 0,77 bis 1,12 l/kg gefunden.

Nifedipin wird in der Leber nahezu vollständig (hoher First-Pass-Effect) vor allem über oxidative Prozesse metabolisiert. Diese Metaboliten zeigen keine pharmakodynamischen Aktivitäten.

### Elimination

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 Stunden ausgeschieden wird. Der Rest wird mit den Faeces ausgeschieden.

Die Eliminationshalbwertszeit liegt bei 1,7 bis 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 (siehe Abschnitt 4.4).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach Einmalgabe, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

*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 tumor erzeugende 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 traten aber auch bei Tieren auf, die Nifedipin nur nach der Organogenese erhalten hatten.

Infolge der Nifedipin-Gabe traten verschiedene embryotoxische, plazentotoxische und fetotoxische Effekte auf, einschließlich verkrüppelter Feten bei Ratten, Mäusen und Kaninchen, kleiner Plazenten und unterentwickelter Chorionzotten bei Affen, Absterben von Embryonen und Feten bei Ratten, Mäusen und Kaninchen sowie verlängerter Trächtigkeiten und verringerter 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**

Macrogol 200, Saccharin-Natrium, Pfefferminzöl.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Anbruch der Flasche 3 Monate haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Die Flasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Braune Glasflasche.

Packungen mit 30 ml Tropfen zum Einnehmen, Lösung.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Winthrop Arzneimittel GmbH  
65927 Frankfurt am Main

Mitvertrieb

**Zentiva Pharma GmbH**  
65927 Frankfurt am Main  
Telefon: (01 80) 2 02 00 10\*  
Telefax: (01 80) 2 02 00 11\*

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

5959.00.02

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. Oktober 1985  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 06. September 2006

**10. STAND DER INFORMATION**

Juni 2016

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig.

---

\*0,06 €/Anruf (dt. Festnetz); max. 0,42 €/min (Mobilfunk).