

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Buconif 5 mg-Sublingualspray

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: 1 Sprühstoß (ca. 160 mg) enthält 5 mg Nifedipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Ein Sprühstoß enthält ca. 30 mg Ethanol

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualspray

Aussehen: klare, gelbe Lösung

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

- chronisch stabile Angina pectoris (Belastungsangina)
- vasospastische Angina (Prinzmetal-Angina, Variant-Angina)
- essentielle Hypertonie / akuter Blutdruckanstieg

#### ***Wichtiger Hinweis:***

Bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris oder essentieller (nicht organbedingter) Hypertonie, die mit Nifedipin in schnell freisetzenden Darreichungsformen (Buconif-5mg-Sublingualspray zählt dazu) behandelt wurden, haben sich Hinweise auf einen dosisabhängigen Anstieg von Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems (z.B. Herzinfarkt) und eine Erhöhung der Sterblichkeit ergeben.

Daher ist Buconif 5 mg-Sublingualspray bei diesen Erkrankungen nur dann einzusetzen, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

Buconif wird angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten durchgeführt werden.

Blutdruck und Herzfrequenz sollten unter Therapie engmaschig kontrolliert werden.

Vor wiederholten Anwendungen sollte der Patient darauf hingewiesen werden, Rücksprache mit dem behandelnden Arzt zu halten.

#### **Dosierung:**

##### *Erwachsene:*

1 Sprühstoß sublingual im akuten Bedarfsfall.

Wenn nach 10 Minuten keine Besserung eintritt, kann ein zweiter Sprühstoß verabreicht werden.

Die Tagesmaximaldosis sollte 3x2 Sprühstöße (entspricht 30 mg Nifedipin sublingual pro Tag) nicht überschreiten.

### **Besondere Patientengruppen:**

#### Patienten mit Nierenfunktionsstörung:

Basierend auf pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich.

#### Patienten mit Leberfunktionsstörung:

Nifedipin wird in der Leber metabolisiert (siehe Abschnitt 5.2).

Bei Patienten mit klinisch signifikanter Leberinsuffizienz ist ein Anstieg der Halbwertszeit und folgend eine Akkumulation von Nifedipin im Plasma möglich, daher sollte die Einzeldosis 1 Sprühstoß nicht übersteigen. Eine sorgfältige Überwachung ist notwendig.

#### Ältere Patienten (über 65 Jahre):

Ältere Personen sprechen meist stärker auf die Gabe von Nifedipin an.

Daher sollte bei dieser Patientengruppe nicht mehr als 1 Sprühstoß pro Einzeldosis gegeben werden.

#### Kinder und Jugendliche

Buconif darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3)

### **Art der Anwendung**

Zum Sprühen unter die Zunge.

Der Spray soll vor Gebrauch nicht geschüttelt werden. Er ist sofort funktionsbereit.

Vor Verwendung sollte geschluckt werden.

Anschließend erfolgt der Sprühstoß indem man die aufrechte Dose mit oben liegendem Sprühkopf möglichst nahe an den Mund hält und ohne einzuatmen (nicht inhalieren) direkt in die Mundhöhle, am besten unter die Zunge, sprüht. Nach einer kurzen Einwirkungszeit kann die Sprühlösung geschluckt werden.

Grapefruitsaft sollte vor und nach der Anwendung von Buconif vermieden werden (siehe Abschnitt 4.5).

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- Höhergradige Aortenstenose
- Instabile Angina pectoris, da das Arzneimittel in diesem Fall die Ausweitung der myokardialen Ischämie begünstigen und zu einer Linksherzinsuffizienz beitragen kann.
- Akuter Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- Hypertensiver Notfall (kritischer Blutdruckanstieg mit Beeinträchtigung wichtiger Organsysteme wie ZNS, Herz oder Nieren)
- Schwere Hypotonie mit weniger als 90 mm Hg systolisch
- Patienten mit Asthma bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, die mit einer ausgeprägten Überempfindlichkeit der Atemwege einhergehen, da die Inhalation von Buconif zu Bronchokonstriktion führen kann
- Gleichzeitige Anwendung mit Rifampicin, da wegen dessen enzyminduzierender Eigenschaft keine wirksame Plasmakonzentration von Nifedipin erreicht wird (siehe auch Abschnitt 4.5)
- Anwendung bei Alkoholkranken (siehe Abschnitt 4.4)
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Anwendung von Buconif 5 mg-Sublingualspray sollte nur nach fachärztlicher Verordnung erfolgen.

Bei Patienten mit chronisch stabiler Angina pectoris oder essentieller (nicht organbedingter) Hypertonie, die mit Nifedipin in schnell freisetzenden Darreichungsformen (Buconif 5 mg-Sublingualspray zählt dazu) behandelt wurden, haben sich Hinweise auf einen dosisabhängigen Anstieg von Komplikationen des Herz-Kreislaufsystems (z.B. Herzinfarkt) und eine Erhöhung der Sterblichkeit ergeben. Daher ist Buconif 5 mg-Sublingualspray nur dann einzusetzen, wenn andere Arzneimittel nicht angezeigt sind.

Die Einnahme von schnell freisetzenden Nifedipin-Darreichungsformen kann einen übermäßigen Blutdruckabfall mit Reflextachykardie hervorrufen, was zu kardiovaskulären Komplikationen führen kann. Deshalb müssen Blutdruck und Herzfrequenz engmaschig überwacht werden.

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- mittelgradiger und schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie (ein massiver Blutdruckabfall durch Vasodilatation kann entstehen)

Insbesondere zu Beginn der Behandlung mit Nifedipin kann es 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 über das Auftreten von Myokardinfarkten berichtet worden.

Buconif sollte nicht angewendet werden, wenn ein Kausalzusammenhang zwischen ischämischem Schmerz und einer früheren Therapie mit Nifedipin vermutet wird.

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden (siehe auch Abschnitt 4.2).

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)

Dieses Arzneimittel enthält Ethanol (ca. 30 mg pro Sprühstoß). Es besteht daher ein gesundheitliches Risiko für Patienten, die unter Alkoholismus leiden (siehe Abschnitt 4.3). Der Alkoholgehalt ist bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen oder Epilepsie besonders zu berücksichtigen.

Die Kontrolle folgender Laborparameter wird bei Anwendung von Buconif 5 mg-Sublingualspray empfohlen: Serumelektrolyte, Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Blutzuckerspiegel (bei Diabetikern) und Digoxinplasmaspiegel (bei gleichzeitiger Digoxinbehandlung).

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

##### **Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen**

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System induzieren oder hemmen, den First-Pass-Effekt (nach oraler Einnahme) oder die Clearance von Nifedipin beeinflussen.

##### **Cytochrom P450 3A4 – Induktoren:**

#### Rifampicin (Antibiotikum, Antituberkulotikum)

Rifampicin ist ein starker Induktor des Cytochrom P450 3A4 Systems. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Rifampicin wird die Bioverfügbarkeit von Nifedipin deutlich verringert und deshalb seine Wirksamkeit abgeschwächt, Deshalb ist die gleichzeitige Verabreichung von Nifedipin und Rifampicin kontraindiziert (siehe auch Abschnitt 4.3)

#### Phenytoin, Carbamazepin und Phenobarbital (Antiepileptika)

Phenytoin aktiviert das Cytochrom P450 3A4-System. Bei gleichzeitiger Anwendung von Nifedipin und Phenytoin wird die Bioverfügbarkeit von Nifedipin vermindert und so seine Wirksamkeit geschwächt. Wenn beide Präparate gleichzeitig angewendet werden, sollte die klinische Reaktion auf Nifedipin genau beobachtet und gegebenenfalls eine Steigerung der Nifedipin-Dosis erwogen werden.

Es wurden keinen Wechselwirkungsstudien zwischen Nifedipin und Carbamazepin oder Phenobarbital durchgeführt. Nach Erfahrungen mit dem Nifedipin strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Carbamazepin oder Phenobarbital aufgrund ihrer enzyminduzierenden Wirkung zu verringerten Plasmakonzentrationen und damit zu einer abgeschwächten Wirkung von Nifedipin führen kann.

#### **Cytochrom P450 3A4 -Inhibitoren:**

Mit den folgenden Substanzklassen wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt, aber es ist bekannt, dass diese das Cytochrom P 450 3A4-System hemmen und daher zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Nifedipin führen können. Deshalb muss bei gleichzeitiger Verabreichung der folgenden Arzneimittel mit Nifedipin der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden, und die Einzeldosis darf 1 Sprühstoß nicht übersteigen.

#### Makrolid - Antibiotika (z.B.: Erythromycin)

Es ist bekannt, dass bestimmte Makrolidantibiotika den Cytochrom P 450 3A4 Metabolismus anderer Arzneimittel hemmen. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung der beiden Wirkstoffe zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Nifedipin führt. Azithromycin, das strukturell ebenfalls zu den Makroliden zählt, inhibiert das Cytochrom P 450 3A4 aber nicht.

#### Anti-HIV-Protease-Inhibitoren (z.B.: Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir oder Saquinavir)

Wirkstoffe dieser Substanzklasse sind bekannt dafür, dass sie das Cytochrom P450 3A4 System hemmen können. Zusätzlich dazu zeigten Indinavir und Ritonavir *in vitro* eine Hemmung des durch das Cytochrom P450 3A4 System vermittelten Nifedipinmetabolismus. Es kann daher eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus und einer verringerten Elimination bei einer Kombinationstherapie der genannten Wirkstoffe mit Nifedipin nicht ausgeschlossen werden.

#### Azol-Antimykotika (z.B.: Ketoconazol, Itraconazol oder Fluconazol)

Arzneimittel dieser Substanzklasse sind dafür bekannt, dass sie das Cytochrom P450 3A4 System inhibieren. Bei gleichzeitiger oralen Anwendung dieser Arzneimittel und Nifedipin kann eine starke Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit aufgrund eines erniedrigten First-Pass-Metabolismus' nicht ausgeschlossen werden.

#### Fluoxetin (Antidepressivum)

Fluoxetin zeigte *in-vitro*, dass es den Nifedipinmetabolismus über das Cytochrom P450 3A4 System hemmt. Es kann daher eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin bei einer kombinierten Verabreichung der beiden Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden

#### Nefazodon (Antidepressivum)

Es ist bekannt, dass Nefazodon den durch Cytochrom P 450 3A4 unterstützten Metabolismus anderer Arzneimittel hemmt. Deshalb kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung der beiden Wirkstoffe zu einer Erhöhung des Plasmaspiegels von Nifedipin führt

### Quinupristin / Dalfopristin (antibiotische Kombination)

Die gleichzeitige Anwendung von Quinupristin / Dalfopristin und Nifedipin kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Nifedipin bewirken.

### Valproinsäure (Antiepileptikum)

Nach Erfahrungen mit dem Nifedipin strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Valproin aufgrund seiner Enzym-inhibierenden Wirkung zu erhöhten Plasmakonzentrationen und damit zu einer verstärkten Wirkung von Nifedipin führen kann.

### Cimetidin (H<sub>2</sub>-Rezeptorenblocker)

Wegen seines Cytochrom P450 3A4 inhibierenden Effekts erhöht Cimetidin den Plasmaspiegel von Nifedipin und kann so die blutdrucksenkende Wirkung verstärken.

### Trizyklische (Amitriptylin, Clomipramin, Imipramin) und tetrazyklische (Mianserin, Mirtazapin, Maprotilin) Antidepressiva, sowie Neuroleptika (z.B.: Risperidon, Haloperidol)

Der antihypertensive Effekt von Nifedipin kann bei gleichzeitiger Anwendung verstärkt werden.

### **Weitere Arzneimittel, die Nifedipin beeinflussen:**

#### Cisaprid (Prokinetikum)

Die gleichzeitige Verwendung von Cisaprid und Nifedipin kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin führen. Deshalb sollte der Blutdruck überwacht werden.

#### Diltiazem (Benzothiazepin-Calciumkanalblocker)

Durch Diltiazem wird die Clearance von Nifedipin herabgesetzt. Die gleichzeitige Behandlung sollte mit Vorsicht erfolgen.

### **Wirkung von Nifedipin auf andere Arzneimittel:**

#### Blutdrucksenkende Arzneimittel

Nifedipin kann den blutdrucksenkenden Effekt folgender Wirkstoffe bei gleichzeitiger Verabreichung verstärken :

- Diuretika
- Beta-Rezeptoren-Blocker
- ACE-Hemmer
- Angiotensin<sub>1</sub> (AT-1)-Rezeptor-Antagonisten
- andere Calciumantagonisten
- Alpha-Rezeptoren-Blocker
- PDE5 Hemmer
- Alpha-Methyldopa

#### Beta-Rezeptoren-Blocker

Wird Nifedipin gleichzeitig mit  $\beta$ -Blockern verabreicht, sollte der Patient engmaschig kontrolliert werden, weil sich bei Einzelfällen eine Verschlechterung einer Herzinsuffizienz entwickelt hat.

#### Digoxin (Herzglykosid)

Bei gleichzeitiger Einnahme von Nifedipin und Digoxin kann es zu einer verminderten Digoxin-Clearance und daher zu einem Anstieg des Digoxin - Plasmaspiegels kommen.

Der Patient sollte auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung überwacht und der Plasmaspiegel kontrolliert werden.

#### Chinidin (Antiarrhythmikum)

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 die Kontrolle des Chinidin-Plasmaspiegels inklusive entsprechender Dosisanpassung empfohlen wird. In anderen Fällen wurde über einen Anstieg der Nifedipin-Plasmakonzentration infolge von Chinidin berichtet. Bei der gleichzeitigen Anwendung der beiden Arzneimittel wird deshalb empfohlen, den Blutdruck sorgfältig zu überwachen.

#### Tacrolimus (Immunsuppressivum)

Tacrolimus wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert.

Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus und Nifedipin kann zu erhöhten Tacrolimus-Plasmaspiegeln führen. Eine Plasmaspiegelkontrolle von Tacrolimus wird empfohlen.

#### Magnesiumsulfat (i.v.)

Wenn Nifedipin zusammen mit intravenös verabreichtem Magnesiumsulfat angewendet wird, muss der Blutdruck sorgfältig überwacht werden, da ein übermäßiger Blutdruckabfall auftreten kann.

#### Cephalosporine (Antibiotika)

Bei gleichzeitiger Gabe von Cephalosporinen (z.B.: Cefixim) und Nifedipin wurden erhöhte Cephalosporin-Plasmaspiegel beobachtet.

#### Vincristin (Zytostatikum)

Nifedipin vermindert die Ausscheidung von Vincristin, wodurch die Nebenwirkungen von Vincristin zunehmen können.

### **Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln**

#### 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 blutdrucksenkenden Wirkung verstärkt sein kann. Dieser Effekt hält über mindestens 3 Tage nach der letzten Einnahme von Grapefruitsaft an. Während einer Nifedipin-Behandlung ist deshalb der Genuss von Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu vermeiden.

### **Sonstige Wechselwirkungen**

#### Vanillinmandelsäure-Messung

Durch Nifedipin kann bei spektrophotometrischer Messung fälschlich ein Anstieg der Vanillinmandelsäure im Harn angezeigt werden. Die Messung mit HPLC wird dagegen nicht beeinflusst.

#### Alkoholinkompatible Arzneimittel

Buconif enthält pro Sprühstoß 30 mg Alkohol, deshalb können Wechselwirkungen mit alkoholinkompatiblen Arzneimitteln (z.B. Antiepileptika, Opioidanalgetika, Parkinsonmittel,...) auftreten.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

#### Schwangerschaft

Buconif ist während der gesamten Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3 und 5.3).

Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit aus kontrollierten Studien mit Schwangeren liegen nicht vor. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine embryotoxische, plazentotoxische und fetotoxische Wirkung infolge der Nifedipineinwirkung während oder nach der Organogenese (siehe auch Abschnitt 5.3)

#### Stillzeit

Während der Stillzeit darf Buconif nicht angewendet werden, da der Wirkstoff in die Muttermilch übergeht und nur unzureichende Erfahrungen mit einer Anwendung in der Stillperiode vorliegen.

Ist eine Behandlung mit Buconif während der Stillzeit zwingend erforderlich, muss abgestellt werden.

#### In-vitro-Fertilisation

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, in denen wiederholte In-vitro-Fertilisationen erfolglos blieben, ohne dass eine andere Erklärung 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**

Buconif hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenwirken mit Alkohol, bei Behandlungsbeginn und bei Präparatewechsel.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

In der nachfolgenden Tabelle werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nifedipin (in verschiedensten Darreichungsformen) aufgeführt.

Die Häufigkeiten sind definiert als:

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)

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Selten:	Anämie, Thrombopenie
Sehr selten:	Agranulozytose, Leukopenie

#### Erkrankungen des Immunsystems:

Gelegentlich:	Allergische Reaktionen, allergische Ödeme/Angioödem (einschließlich Larynxödem)
Nicht bekannt:	anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen

#### Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Selten:	Hyperglykämie
---------	---------------

#### Psychiatrische Erkrankungen:

Gelegentlich:	Angstreaktionen, Schlafstörungen
Nicht bekannt:	Unruhe, Depression

#### Erkrankungen des Nervensystems:

Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Schwindel
Gelegentlich:	Migräne, Benommenheit, Tremor
Selten:	Parästhesien, Dysästhesie
Nicht bekannt:	Hypästhesien, Somnolenz, Dysgeusie, Dysosmie

#### Augenerkrankungen:

Gelegentlich:	Sehstörungen
Nicht bekannt:	Augenschmerzen

#### Herzerkrankungen:

- Häufig: Palpitationen, Tachykardie  
Gelegentlich: Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es zum Auftreten von Angina pectoris-Anfällen bzw. bei Patienten mit bestehender Angina pectoris zu einer Zunahme von Häufigkeit, Dauer und Schweregrad der Anfälle kommen.  
Nicht bekannt: Schmerzen in der Brust, vereinzelt auftretende Herzinfarkte

#### Gefäßerkrankungen:

- Häufig: (Periphere) Ödeme, Vasodilatation  
Gelegentlich: Hypotonie, Synkope

#### Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:

- Gelegentlich: Epistaxis, Schwellung der Nasenschleimhaut  
Nicht bekannt: Dyspnoe, Lungenödem

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

- Häufig: Obstipation  
Gelegentlich: Gastrointestinale Schmerzen, Bauchschmerzen, Nausea, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Blähungen, Mundtrockenheit, Diarrhoe.  
Selten: Gingivahyperplasie, Völlegefühl  
Nicht bekannt: Erbrechen, gastroösophageale Sphinkterinsuffizienz

#### Leber- und Gallenerkrankungen:

- Gelegentlich: Leberfunktionsstörungen (intrahepatische Cholestase, vorübergehende Transaminasenanstiege)  
Nicht bekannt: Ikterus

#### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig: Flush, Erythem  
Gelegentlich: Schwitzen  
Selten: Pruritus, Urtikaria, Exanthem  
Nicht bekannt: Toxische Epidermale Nekrolyse, Photosensitivität, palpable Purpura

#### Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

- Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Gelenkschwellung  
Nicht bekannt: Myalgien, Arthralgien

#### Erkrankungen der Nieren und Harnwege:

- Gelegentlich: Polyurie, Dysurie  
Nicht bekannt: vorübergehende Verschlechterung der Nierenfunktion (BUN- und Kreatinin-Anstieg) bei vorbekannter Niereninsuffizienz, Nykturie bei Patienten mit Prostatahyperplasie, Glomerulosklerose, Immunkomplexnephritis

#### Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse:

- Gelegentlich: Impotenz (Erektile Dysfunktion)  
Selten: Gynäkomastie, die nach Absetzen von Nifedipin reversibel ist

#### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

- Häufig: Unwohlsein, Müdigkeit, Hitzegefühl  
Gelegentlich: unspezifische Schmerzen, Schüttelfrost  
Nicht bekannt: erhöhte Körpertemperatur

#### Untersuchungen:

- Nicht bekannt: Erhöhung der Serumwerte von alkalischer Phosphatase, LDH, CK

## **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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 WIEN  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

### Symptome:

Bei Überdosierung von Nifedipin können folgende Symptome beobachtet werden:

Starke prolongierte Hypotonie, tachykarde/bradykarde Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, Bewusstseinsstörungen bis zum Koma, kardiogener Schock mit Lungenödem.

### Therapie:

Therapeutisch stehen die Elimination von Nifedipin und die Wiederherstellung einer stabilen Herz-Kreislauf-Funktion im Vordergrund.

Im Fall eines massiven Blutdruckabfalls ist der Patient in Schocklagerung zu bringen.

Die Vitalfunktionen sind kontinuierlich zu überwachen.

Eine zusätzliche Flüssigkeits- und Volumenzufuhr sollte wegen der drohenden kardialen Überlastung mit Vorsicht und unter hämodynamischer Kontrolle erfolgen.

Hypotonie als Folge eines kardialen Schocks und arterieller Vasodilatation wird mit Calciumgluconat-Lösung (langsam i.v. appliziert) therapiert. Falls mit Calcium kein genügender Blutdruckanstieg erreicht werden kann, werden zusätzlich vasokonstriktorische Sympathomimetika wie Dopamin, oder Noradrenalin appliziert. Die Dosierung dieser Medikamente orientiert sich allein an der erzielten Wirkung.

Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden symptomatisch mit Beta-Sympathikomimetika behandelt.

Bei lebensbedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich.

Eine Hämodialyse ist wegen fehlender Dialysierbarkeit von Nifedipin nicht sinnvoll, eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe:

Selektive Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung, Dihydropyridin-Derivate

ATC-Code: C08CA05

Nifedipin ist ein Calciumantagonist vom 1,4-Dihydropyridintyp. Calciumantagonisten hemmen den Calciumionen-Einstrom durch den langsamen Calciumkanal in die Zelle. Nifedipin wirkt vor allem an

den glatten Muskelzellen der Koronararterien und der peripheren Widerstandsgefäße. Dieser Effekt hat eine Vasodilatation zur Folge.

Am Herzen erweitert Nifedipin vor allem die großen Koronararterien durch Erniedrigung des Muskeltonus wodurch die Durchblutung verbessert werden kann. Gleichzeitig reduziert Nifedipin durch Verminderung des peripheren Widerstandes (Afterload) den Sauerstoffbedarf. Die Vasodilatation der peripheren Widerstandsgefäße hat auch einen deutlichen blutdrucksenkenden Effekt. Die Blutdrucksenkung durch Nifedipin ist bei Hypertonikern besonders deutlich zu beobachten.

Zu Beginn der Behandlung mit Nifedipin kann es reflektorisch zu einer Zunahme der Herzfrequenz und des Herzminutenvolumens kommen.

Die Wirkung tritt nach dem Sprühen in den Mund und Im-Mund-Belassen oder Schlucken des Inhaltes nach ca. 2-3 Minuten ein und hält etwas 4-6 Stunden an.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Der Wirkstoff Nifedipin wird nach peroraler Anwendung rasch resorbiert.

Nifedipin unterliegt einem "First-Pass-Effekt" in der Leber, so dass die systemische Verfügbarkeit oral verabreichten schnell wirkenden Nifedipins bei 45-56% liegt. Maximale Plasma- bzw. Serumkonzentrationen werden nach etwa 30 bis 60 Minuten erreicht.

### Verteilung

Nifedipin wird zu ca. 95 % an Plasmaeiweiß (Albumin) gebunden.

### Biotransformation

Nach oraler Einnahme wird schnell wirksames Nifedipin in der Leber nahezu vollständig (hoher "First-Pass-Effekt") vor allem über oxidative Prozesse metabolisiert. Diese Metabolite zeigen keine pharmakodynamische Aktivität.

### Elimination

Nifedipin wird in Form seiner inaktiven Metabolite vorwiegend über die Nieren und ca 5-15% über die Galle in den Stuhl ausgeschieden. Die unveränderte Substanz wird nur in Spuren (<0,1%) im Urin wiedergefunden. Die Eliminationshalbwertszeit von oral eingenommenem, schnell wirksamem Nifedipin liegt bei 1,7 bis 3,4 Stunden.

### *Besondere Patientengruppen:*

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

In pharmakokinetischen Studien mit älteren Personen wurde über eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit berichtet (6,7 Stunden vs. 3,4 Stunden bei jüngeren).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Reproduktionstoxizität:

Folgende Nebenwirkungen bezüglich Reproduktionstoxizität wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Nifedipin zeigte teratogene Effekte an Ratten und Kaninchen, Anomalien der Finger, Fehlbildungen der Extremitäten, Gaumenspalte, Sternumspaltung und Fehlbildungen der Rippen eingeschlossen. Diese Anomalien sind möglicherweise eine Folge des veränderten Blutflusses in der Plazenta, wurden aber auch bei Tieren, die nach der Periode der Organogenese ausschließlich mit Nifedipin behandelt

wurden, beobachtet.

Mit der Nifedipin-Einnahme wurden auch verschiedene embryotoxische, placentotoxische und fetotoxische Effekte in Zusammenhang gebracht. Unter anderen wurden unterentwickelte Feten (Ratten, Mäuse, Kaninchen), verkleinerte Plazenta und unterentwickelte Chorionzotten (Affen), Embryonal- bzw. Fetaltod (Ratten, Mäuse, Kaninchen), verlängerte Trächtigkeit und erhöhte Neugeborenensterblichkeit (Ratten, nicht bei anderen getesteten Tierspezies) verzeichnet. Alle Dosierungen, die teratogene, embryotoxische oder fetotoxische Wirkungen bei Tieren zeigten, waren für das Muttertier toxisch und einige lagen im Bereich der empfohlenen Höchstdosis für Menschen.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen:

#### Akute Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an verschiedenen Tierspezies untersucht. In der folgenden Tabelle sind die unterschiedlichen Ergebnisse zusammengefasst.

#### LD50 (mg/kg)

Tierart	oral	intravenös
Maus	494 (421-572)*	4,2 (3,8-4,6)*
Ratte	1022 (950-1087)*	15,5 (13,7-17,5)*
Kaninchen	250-500	2-3
Katze	~ 100	0,5-8
Hund	> 250	2-3

\*95% Konfidenzintervall

#### Subakute und subchronische Toxizität:

Die tägliche orale Dosis bei Ratten (50 mg/kg Körpergewicht) und Hunden (100 mg/kg Körpergewicht) über einen Zeitraum von 13 und 4 Wochen wurde ohne toxische Effekte toleriert.

Hunde tolerierten eine i.v. Gabe von bis zu 0,1 mg/kg Körpergewicht über 6 Tage ohne Schäden. Ratten tolerierten eine i.v. Gabe von 2,5 mg/kg Körpergewicht über 3 Wochen ohne Zeichen von Schäden.

#### Chronische Toxizität:

Hunde tolerierten bis zu 100 mg/kg Körpergewicht Tagesdosis über ein Jahr ohne toxische Schäden. Bei Ratten wurden toxische Effekte ab einer Konzentration von über 100 ppm im Futter (entsprechend ca. 5-7 mg/kg Körpergewicht) verzeichnet.

#### Kanzerogenität:

Eine Langzeitstudie an Ratten (2 Jahre) ergab keine Hinweise auf einen kanzerogenen Effekt von Nifedipin.

#### Mutagenität:

Um mutagene Effekte zu bestimmen wurden der Ames Test, der Dominant Lethal Test und der Micronucleus Test durchgeführt. Es wurden keine Hinweise auf einen mutagenen Effekt von Nifedipin gefunden.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

i, i'-(Propylendinitrilo)-di-o-cresol

Dichlordifluormethan

Ethanol

Copovidon

Saccharin-Natrium 2 H<sub>2</sub>O

Pfefferminzöl  
Menthol  
Glycerol  
Gereinigtes Wasser

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre.

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

Nicht über 25°C lagern.  
In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

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

Aluminium Monoblockdose  
Originalpackungen mit 16 g Lösung  
Originalpackungen mit 32 g Lösung

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise für die Handhabung**

Nicht gewaltsam öffnen oder verbrennen.  
Nur völlig entleert wegwerfen. Behälter steht unter Druck.  
Nicht gegen Flammen oder auf glühende Körper sprühen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## **7 INHABER DER ZULASSUNG**

Terrapharm Pharm. Produktions- und Handels GesmbH  
Bräunlichgasse 40-42  
A-2700 Wiener Neustadt  
Tel.: +43 / 2622 / 27 271  
Fax: +43 / 2622 / 27 271 40

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-18854

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 19.01.1990  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung 28.9.2006

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2014

### **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig