

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Adalat Eins 60 mg - Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 60 mg Nifedipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 44,9 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Runde, grau-rosa Tablette, eine Seite bedruckt mit dem Bayer-Kreuz, die andere Seite bedruckt mit „Adalat 60 cc“.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der Hypertonie.

Adalat Eins 60 mg - Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die Behandlung erfolgt individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung und dem Ansprechen des Patienten.

Für Erwachsene werden folgende Dosierungsangaben empfohlen:

Die Behandlung wird im Allgemeinen begonnen mit:

1 x täglich morgens 1 Adalat Eins Filmtablette zu 30 mg.

Falls notwendig, kann die Dosierung den individuellen Erfordernissen entsprechend in etwa 3- bis 4wöchigen Intervallen auf 1 x 60 mg bis maximal 1 x 90 mg als morgendliche Einmaldosis gesteigert werden.

Das Einnahmeintervall zwischen 2 Einzeldosen beträgt 24 Stunden.

Besondere Patientengruppen:

*Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Adalat Eins - Filmtabletten bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

*Ältere Patienten (über 65 Jahre)*

Die Pharmakokinetik von Adalat bei älteren Menschen ist verändert, sodass im Vergleich zu jüngeren Patienten eine niedrigere Erhaltungsdosis erforderlich sein kann.

*Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

Bei Patienten mit leicht, moderat oder schwer eingeschränkter Leberfunktion ist sorgfältige Überwachung und möglicherweise eine Dosisreduktion erforderlich. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

*Patienten mit Nierenfunktionsstörungen*

Basierend auf pharmakokinetischen Daten ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen

Um die Langzeitwirkung von Adalat Eins zu gewährleisten, müssen die Filmtabletten unzerkaut und unzerteilt mit ausreichend Flüssigkeit geschluckt werden. Sie dürfen aber nicht mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Die Tabletten werden im Abstand von 24 Stunden eingenommen, d.h. immer zur selben Tageszeit, vorzugsweise eine halbe Stunde vor dem Frühstück.

Eine Einnahme zu den Mahlzeiten ist möglich, wobei die gleichzeitige Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit zu vermeiden ist (siehe auch Abschnitt 5.2).

Über die Dauer der Einnahme entscheidet der behandelnde Arzt.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, andere Dihydropyridine oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe Abschnitt 4.4)
- Herz-Kreislauf-Schock
- Höhergradige Aortenstenose
- Instabile Angina pectoris (da die Arzneispezialität in diesem Fall die Ausweitung der myokardialen Ischämie begünstigen und zu einer Linksherzinsuffizienz beitragen kann.)
- Akuter Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- Gleichzeitige Einnahme von Rifampicin, da wegen dessen enzyminduzierender Eigenschaft keine wirksame Plasmakonzentration von Nifedipin erreicht wird. (siehe Abschnitt 4.5)

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

Vorsicht ist geboten bei:

- Patienten mit ausgeprägt niedrigem Blutdruck (schwere Hypotonie mit weniger als 90 mm Hg systolisch)

- mittelschwerer und schwerer chronischer Herzinsuffizienz (NYHA III und IV)
- Dialyse-Patienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie. Ein massiver Blutdruckabfall durch Vasodilatation ist möglich.
- Leberfunktionsstörungen  
Bei Patienten mit leichten, moderaten oder schweren Leberfunktionsstörungen ist eine sorgfältige Überwachung angezeigt und eventuell eine Dosisreduktion notwendig. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Deshalb sollte Nifedipin bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.
- Schwangerschaft  
Nifedipin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Nifedipin. Nifedipin soll Frauen mit schwerer Hypertonie, die auf eine Standardtherapie nicht ansprechen, vorbehalten sein (siehe Abschnitt 4.6). Es liegen keine Daten aus gut kontrollierten klinischen Studien an schwangeren Frauen vor (siehe Abschnitt 4.6).
- Stillzeit  
Die Anwendung von Nifedipin ist während der Stillzeit nicht empfohlen, da Nifedipin in die Muttermilch übergeht und die Wirkung bei oraler Einnahme von kleinen Nifedipin-Mengen nicht bekannt ist (siehe Abschnitt 4.6).  
Der Blutdruck muss sorgfältig überwacht werden, auch bei Verabreichung von Nifedipin gemeinsam mit Magnesiumsulfat i.v., da die Wahrscheinlichkeit eines starken Blutdruckabfalls besteht und dies Mutter und Fetus beeinträchtigen könnte.

Vor allem bei Langzeittherapie sollen Leberfunktionswerte, Serumelektrolyte (wie z.B. Kalium und Natrium), Blutbild, Blutzuckerspiegel (bei Diabetikern) sowie EKG in regelmäßigen Abständen kontrolliert werden.

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Arzneimittel, die entweder als Inhibitoren oder Induktoren dieses Systems bekannt sind, können daher den First-Pass-Effekt oder die Clearance von Nifedipin beeinflussen (siehe Abschnitt 4.5).

Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4 System hemmen und dadurch zu erhöhten Plasmakonzentrationen von Nifedipin führen könnten, sind z.B.:

- Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin),
- Anti-HIV Proteasehemmer (z.B. Ritonavir),
- Azol-Antimykotika (z.B. Ketokonazol),
- Antidepressiva (Nefazodon und Fluoxetin),
- Quinupristin / Dalfopristin (antibiotische Kombination),
- Valproinsäure (Antiepileptikum),
- Cimetidin (H<sub>2</sub>-Rezeptorblocker).

Bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Arzneimittel mit Nifedipin muss der Blutdruck regelmäßig kontrolliert werden, und wenn nötig eine Dosisreduktion in Erwägung gezogen werden.

Zur Anwendung bei besonderen Patientengruppen siehe Abschnitt 4.2.

Lactoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (als Monohydrat). Patienten mit der seltenen hereditären Galactoseintoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Nifedipin wird über das Cytochrom P450 3A4-System sowohl in der Darmmukosa als auch in der Leber 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 (siehe Abschnitt 4.4):

### **Kontraindizierte Kombinationen**

#### **Rifampicin (Antibiotikum, Antituberkulotikum)**

Rifampicin ist ein starker Induktor des Cytochrom P450 3A4-Systems. Bei gleichzeitiger Verabreichung mit Nifedipin 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).

### **Kombinationen, die besondere Vorsicht erfordern:**

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

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

Es ist bekannt, dass folgende Substanzklassen 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 wenn nötig eine Dosisanpassung in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### **Makrolidantibiotika (z.B. Erythromycin)**

Zwischen Nifedipin und Makrolidantibiotika wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt. 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 (siehe Abschnitt 4.4). Azithromycin, das strukturell ebenfalls zu den Makroliden zählt, inhibiert das Cytochrom P 450 3A4 aber nicht.

#### **Anti-HIV Proteasehemmer (z.B. Amprenavir, Indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, Saquinavir)**

Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Anti-HIV Proteasehemmern durchgeführt. 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 Nifedipin-Metabolismus. 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 (siehe Abschnitt 4.4).

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

Es wurde noch keine formale Wechselwirkungsstudie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und bestimmten Azol-Antimykotika durchgeführt. Arzneimittel dieser Substanzklasse sind dafür bekannt, dass sie das Cytochrom P450 3A4-System inhibieren. Bei gleichzeitiger oraler Anwendung dieser Arzneimittel und Nifedipin kann eine starke Erhöhung der systemischen Bioverfügbarkeit von Nifedipin aufgrund eines erniedrigten First-Pass-Metabolismus' nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

#### **Fluoxetin (Antidepressivum)**

Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Fluoxetin durchgeführt. 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 (siehe Abschnitt 4.4).

#### Nefazodon (Antidepressivum)

Es wurde noch keine klinische Studie zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Nefazodon durchgeführt. 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 (siehe Abschnitt 4.4).

#### Quinupristin / Dalfopristin (antibiotische Kombination)

Die gleichzeitige Anwendung von Quinupristin / Dalfopristin und Nifedipin kann erhöhte Plasmakonzentrationen von Nifedipin bewirken (siehe Abschnitt 4.4).

#### Valproinsäure (Antiepileptikum)

Es wurden noch keine formalen Studien zum Potential einer Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nifedipin und Valproinsäure durchgeführt. Nach Erfahrungen mit dem Nifedipin strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von Valproinsäure aufgrund ihrer enzyminhibierenden Wirkung zu erhöhten Plasmakonzentrationen und damit zu einer verstärkten Wirkung von Nifedipin führen kann (siehe Abschnitt 4.4).

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

Wegen seines Cytochrom P450 3A4 inhibierenden Effekts erhöht Cimetidin den Plasmaspiegel von Nifedipin und kann so die blutdrucksenkende Wirkung verstärken (siehe Abschnitt 4.4).

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

Sowohl Ausmaß wie auch Dauer von Wechselwirkungen sollten bei der Anwendung von Nifedipin zusammen mit folgenden Arzneimitteln beachtet werden:

#### 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. (Wenn die Nifedipin-Dosis während einer Kombinationstherapie mit Phenytoin erhöht wurde, ist eine Dosisanpassung nach Beendigung der Phenytoin Therapie zu erwägen.)

Es wurden keine 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.

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

#### Cisaprid (Prokinetikum)

Die gleichzeitige Einnahme von Cisaprid und Nifedipin kann zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Nifedipin führen. Deshalb sollte der Blutdruck überwacht werden und gegebenenfalls eine Reduzierung der Nifedipindosis erfolgen.

#### Diltiazem (Benzothiazepin-Calciumkanalblocker)

Durch Diltiazem wird die Clearance von Nifedipin herabgesetzt. Die gleichzeitige Behandlung sollte mit Vorsicht erfolgen. Eine Reduktion der Nifedipin-Dosis sollte erwogen werden.

### Wirkung von Nifedipin auf andere Arzneimittel:

#### Blutdrucksenkende Arzneimittel

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

- Diuretika
- $\beta$ -Blocker
- ACE-Hemmer
- Angiotensin II (AT-1)-Rezeptor-Antagonisten
- andere Calciumantagonisten
- $\alpha$ -adrenerge Blocker
- PDE5 Hemmer
- $\alpha$ -Methyldopa

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. Vorsichtshalber sollten die Patienten daher hinsichtlich der Symptome einer Digoxin-Überdosierung überwacht werden. Falls nötig, sollte die Glykosiddosis unter Berücksichtigung des Digoxin-Spiegels im Plasma reduziert werden.

#### Chinidin (Antiarrhythmikum)

In Einzelfällen wurden bei der gleichzeitigen Einnahme von Nifedipin und Chinidin dosisinadäquat niedrige Chinidinspiegel bzw. nach Absetzen von Nifedipin deutliche Spiegelanstiege beobachtet. Daher wird empfohlen, bei gleichzeitiger Gabe oder bei Absetzen von Nifedipin, die Plasmaspiegel von Chinidin zu überwachen. Falls nötig, sollte die Chinidindosis entsprechend angepasst werden.

Einige Autoren berichten von einer erhöhten Plasmakonzentration von Nifedipin bei gleichzeitiger Verabreichung wohingegen andere Autoren keine Beeinflussung der Pharmakokinetik von Nifedipin beobachteten. Der Blutdruck sollte daher sorgfältig überwacht werden, wenn Chinidin zu einer bestehenden Nifedipin-Therapie hinzugefügt wird. Wenn nötig, ist die Nifedipin-Dosis zu vermindern.

#### Tacrolimus (Immunsuppressivum)

Tacrolimus wird über das Cytochrom P450 3A4 System metabolisiert. Daten haben gezeigt, dass in Einzelfällen die Nifedipindosis bei gleichzeitiger Anwendung von Tacrolimus reduziert werden kann.

Die gleichzeitige Anwendung von Tacrolimus und Nifedipin kann zu erhöhten Tacrolimus-Plasmaspiegeln führen, so dass die Tacrolimus-Dosis im Einzelfall reduziert werden sollte. Eine regelmäßige 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. Eine Dosisverminderung von Vincristin sollte daher in Betracht gezogen werden.

### **Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln:**

#### Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt das Cytochrom P450 3A4 System. Die gleichzeitige Einnahme von Nifedipin und Grapefruitsaft resultiert daher in erhöhten Plasmaspiegeln von Nifedipin und in einer verlängerten Wirkung aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus oder reduzierter Clearance. Dadurch kann die blutdrucksenkende Wirkung stärker ausgeprägt sein. Nach regelmäßigem Grapefruitsaftkonsum hält der beschriebene Effekt zumindest 3 Tage über die letzte Aufnahme von Grapefruitsaft an. Das Verzehren von Grapefruit oder Trinken von Grapefruitsaft sollte daher während einer Nifedipin-Therapie vermieden werden (siehe Abschnitt 4.2).

### **Sonstige Wechselwirkungen** (Einfluss auf Laborwerte):

#### 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.

### **Keine Wechselwirkungen wurden mit folgenden Präparaten beobachtet:**

Benazepril, Candesartancilexetil, Doxazosin, Irbesartan, Ranitidin, Talinolol und Triamteren (letzteres in Kombination mit Hydrochlorothiazid).

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

### Schwangerschaft

Nifedipin darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau erfordert die Behandlung mit Nifedipin. Nifedipin soll Frauen, die an schwerer Hypertonie leiden und auf eine Standardtherapie nicht reagieren, vorbehalten sein (siehe Abschnitt 4.4).

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.

Es liegen keine Erfahrungen zur Sicherheit und Wirksamkeit aus adäquaten und kontrollierten Studien mit Schwangeren vor. Der derzeitige Erkenntnisstand ist nicht geeignet, schädliche Arzneimittelwirkungen auf das Ungeborene und den Säugling auszuschließen. Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben Hinweise auf eine embryotoxische, fetotoxische und teratogene Wirkung infolge der Nifedipin-Einwirkung während und nach der Organogenese (siehe Abschnitt 5.3).

Aus der klinischen Erfahrung ist kein spezielles 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 Wirkstoffes zurückzuführen sind.

### Stillzeit

Nifedipin geht in die Muttermilch über. Die Nifedipin-Konzentration in der Milch ist nahezu vergleichbar mit der Serumkonzentration der Mutter. Für rasch wirkende Nifedipin-Formulierungen ist ein Aussetzen des Stillens von 3 bis 4 Stunden nach Verabreichung des Arzneimittels empfohlen, um eine Reduktion der Nifedipin-Exposition des Kindes zu erreichen (siehe Abschnitt 4.4).

### 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, 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

Adalat 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 bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Unerwünschte Nebenwirkungen (UAWs) basierend auf placebo-kontrollierten Studien mit Nifedipin gelistet nach CIOMS III Kategorie der Frequenz (klinische Daten basierend auf: Nifedipin n=2.661; Placebo n = 1.486; Status: 22.Feb 2006 und ACTION Studie: Nifedipin n = 3.825; Placebo n= 3.840) sind unten angeführt:

Nebenwirkungen, die in der Tabelle unter "Häufig" gelistet sind, wurden mit einer Frequenz von unter 3% beobachtet mit Ausnahme von Ödemen (9,9%) und Kopfschmerzen (3.9%).

In der nachfolgenden Tabelle werden die Häufigkeiten der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Nifedipin aufgeführt.

Innerhalb einer Frequenzgruppe werden die Nebenwirkungen in absteigendem Schweregrad aufgelistet.

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).

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>				Agranulozytose, Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Allergische Reaktionen, Allergische Ödeme / Angioödem (einschl. Larynxödem)*		Anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktionen
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>				Hyperglykämie

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Angstreaktionen, Schlafstörungen		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Vertigo, Migräne, Benommenheit, Tremor	Par-/Dysästhesie	Hypästhesie, Somnolenz
<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörungen		Augenschmerzen
<b>Herzerkrankungen</b>		Tachykardie, Palpitationen		Schmerzen in der Brust /Angina pectoris bis hin zu vereinzelt auftretenden Herzinfarkten
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Ödeme (inkl. Periphere Ödeme), Vasodilatation	Hypotonie, Synkope		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums</b>		Epistaxis, Schwellung der Nasenschleimhaut		Dyspnoe Lungenödem**
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Verstopfung	Gastrointestinale Schmerzen, Bauchschmerzen, Nausea, Dyspepsie, Appetitlosigkeit, Flatulenz, Mundtrockenheit	Gingiva-hyperplasie	Erbrechen, Gastro-ösophageale Sphinkterinsuffizienz

Systemorganklasse (MedDRA)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>		Vorübergehender Anstieg der Leberenzyme		Ikterus
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Erytheme	Pruritus, Urticaria, Hautausschlag	Toxische epidermale Nekrolyse, Photosensitivität, palpable Purpura
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Muskelkrämpfe, Gelenkschwellung		Arthralgie, Myalgie
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Polyurie, Dysurie		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>		Erektile Dysfunktion		Gynäkomastie
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	Unwohlsein	Unspezifische Schmerzen, Schüttelfrost		

\*) möglicherweise lebensbedrohlich

\*\*) die Fälle wurden berichtet bei der Anwendung als Tokolytikum während der Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)

Bei Dialysepatienten mit maligner Hypertonie und Hypovolämie kann es zu einem deutlichen Blutdruckabfall aufgrund Vasodilatation kommen.

#### 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) 50555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

##### Symptome:

Bei starker Überdosierung von Nifedipin können folgende Symptome beobachtet werden: Blutdruckabfall, tachykarde/ bradykarde Herzrhythmusstörungen, Hyperglykämie, metabolische Azidose, Hypoxie, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, kardiogener Schock mit Lungenödem.

##### Behandlung der Überdosierung:

Sofern eine Behandlung notwendig ist, sollten Maßnahmen zur Elimination des Wirkstoffes und die Wiederherstellung stabiler Herz- Kreislauffunktionen im Vordergrund stehen.

Nach oraler Ingestion ist eine ausgiebige Magenspülung evtl. in Kombination mit einer Dünndarmspülung indiziert.

Insbesondere bei einer Vergiftung mit Retard-Präparaten wie Adalat Eins ist eine möglichst vollständige Elimination auch aus dem Dünndarm anzustreben, um die sonst unvermeidliche Nachresorption der Wirksubstanz zu verhindern.

Im Fall eines massiven Blutdruckabfalls ist der Patient in Schocklagerung zu bringen. Die Vitalfunktionen sind kontinuierlich zu überwachen.

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

Bradykarde Herzrhythmusstörungen können symptomatisch mit  $\beta$ -Sympathomimetika behandelt werden. Bei lebensbedrohlichen bradykarden Herzrhythmusstörungen kann eine temporäre Schrittmachertherapie empfehlenswert sein.

Hypotonie als Ergebnis eines kardialen Schocks und arterieller Vasodilatation kann mit 10-20 ml einer 10%igen Calciumgluconat-Lösung (langsam i.v. appliziert) behandelt werden. Wiederholte Gabe, falls erforderlich. Die Serumcalciumkonzentration erreicht somit langsam den normalen oberen bis geringfügig erhöhten Wert.

Falls mit Calcium kein genügender Blutdruckanstieg erreicht werden kann, werden zusätzlich vasokonstriktorische Sympathomimetika wie Dopamin oder Noradrenalin appliziert. Die Dosierung dieser Arzneimittel orientiert sich allein an der erzielten Wirkung.

Eine zusätzliche Flüssigkeits- oder Volumenzufuhr sollte wegen der drohenden kardialen Überlastung mit Vorsicht erfolgen.

### **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 der Zelle. Nifedipin wirkt vor allem an den glatten Muskelzellen der Koronararterien und der peripheren Widerstandsgefäße. 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. Gleichzeitig reduziert Nifedipin durch Verminderung des peripheren Widerstands (Afterload) den Sauerstoffbedarf.

Zu Beginn der Behandlung mit Nifedipin 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. Die Blutdrucksenkung durch Nifedipin ist bei Hypertonikern besonders deutlich zu beobachten.

Beim Raynaud Syndrom kann Nifedipin die in den Fingern auftretenden Vasospasmen reduzieren oder verhindern.

#### 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**

Adalat Eins - Filmtabletten stellen eine Darreichungsform von Nifedipin mit verzögerter Wirkstofffreisetzung dar. Die Tablette besteht aus einem äußeren Mantel, der langsam freisetzendes Nifedipin enthält und einem Kern, der schnell freisetzendes Nifedipin beinhaltet (Mantelkerntablette). Dadurch wird der Wirkstoff über einen längeren Zeitraum kontinuierlich freigesetzt. Dies ermöglicht eine Einmaldosierung pro Tag.

Die blutdrucksenkende Wirkung setzt nach Einnahme einer Tablette langsam ein und erreicht nach etwa 6 - 11 Stunden ihr Maximum.

#### Resorption:

Nifedipin wird nach peroraler Nüchtereinnahme rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die Bioverfügbarkeit von oral eingenommenen schnell wirkenden Nifedipin-Formulierungen (z.B. Nifedipin-Kapseln) liegt aufgrund des First-Pass-Effektes in der Leber bei 45 - 56%. Im Vergleich dazu liegt die Bioverfügbarkeit von Adalat Eins - Filmtabletten im Steady-State bei 84 - 89%.

Gleichzeitige Nahrungsaufnahme führt zu einer Verzögerung, jedoch nicht zu einer Verminderung der Resorption des Wirkstoffes.

Bei Einnahme von Adalat Eins - Filmtabletten unmittelbar nach einer fettreichen Mahlzeit kann es zu erhöhten maximalen Plasmakonzentrationen kommen.

Die folgende Tabelle zeigt die maximalen Plasmaspiegel ( $c_{\max}$ ) und die Zeiten bis zum Erreichen der maximalen Plasmaspiegel ( $t_{\max}$ ):

	$c_{\max}$ [ng/ml]	$t_{\max}$ [h]
Adalat Eins 30mg - Filmtabletten	30-44	ca. 3
Adalat Eins 60mg - Filmtabletten	72-97	ca. 3

Verteilung:

Nifedipin ist zu ca. 95 % an Plasmaproteine (Albumin) gebunden.

Biotransformation:

Nach oraler Einnahme wird Nifedipin in der Darmwand und in der Leber vor allem durch oxidative Prozesse metabolisiert. Diese Metaboliten zeigen keine pharmakodynamische Aktivität.

Elimination:

Die Metaboliten werden vor allem über die Nieren und zu 5 - 15 % über die Galle in den Stuhl ausgeschieden. Die unveränderte Substanz wird nur in Spuren (< 1 %) im Urin gefunden.

Die Eliminationshalbwertszeit von Adalat Eins - Filmtabletten liegt bei 5 - 7 Stunden.

Bei gestörter Nierenfunktion wurde im Vergleich zu gesunden Probanden keine wesentliche Veränderung der Pharmakokinetik entdeckt.

In einer Studie, die die Pharmakokinetik von Nifedipin mit langsamer Wirkstofffreisetzung (GITS) bei Patienten mit leichter (Child Pugh A) oder moderater (Child Pugh B) Leberfunktionsstörung mit derjenigen bei Patienten mit normaler Leberfunktion verglich, war die orale Clearance von Nifedipin um durchschnittlich 48% (Child Pugh A) bzw. um 72% (Child Pugh B) erniedrigt. Dadurch stiegen AUC und Cmax von Nifedipin um durchschnittlich 93% und 64% (Child Pugh A) bzw. um 253% und 171% (Child Pugh B) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion an. Die Pharmakokinetik von Nifedipin wurde bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.4).

### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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:

Reproduktionstoxizität:

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, plazentotoxische 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.

LD<sub>50</sub> (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 100mg/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

*Kern:*

Lactose-Monohydrat  
Magnesiumstearat  
Maisstärke  
Cellulose  
Crospovidon

*Mantel:*

Siliciumdioxid  
Hydroxypropylcellulose (mittlere Viskosität)  
Hydroxypropylcellulose (niedrige Viskosität)  
Magnesiumstearat  
Lactose-Monohydrat

*Überzug:*

Hypromellose (Methylhydroxypropylcellulose)  
Macrogol 4000 (Polyethylenglykol)  
Eisenoxid rot (E 172)  
Titandioxid (E 171)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Adalat Eins 60 mg - Filmtabletten dürfen nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr verwendet werden.

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

PP/Al – Blisterpackungen mit 30 Stück.

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

Der Wirkstoff von Adalat Eins 60 mg - Filmtabletten ist sowohl innerhalb als auch außerhalb der Verpackung lichtgeschützt. Trotzdem sollen die Tabletten erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Verpackung genommen werden.

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

### **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Herbststraße 6 - 10  
1160 Wien

### **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 1-20858

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 24.03.1995  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08.04.2013

### **10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2017

### **REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.