

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten

1 Tablette enthält 10 mg Nitrendipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten

1 Tablette enthält 20 mg Nitrendipin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat

Hinweis für Diabetiker:

Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten enthält Kohlenhydrate, entsprechend < 0,01 BE.

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten enthält Kohlenhydrate, entsprechend < 0,02 BE.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten

Die Tablette kann in gleiche Dosen geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Behandlung der essentiellen Hypertonie

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung sollte individuell nach dem Schweregrad der Erkrankung durchgeführt werden. Es gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Richtdosis für Erwachsene:

2-mal täglich (morgens und abends) 1 Tablette *Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten* oder 1-mal täglich (morgens) 1 Tablette

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten (entspr. 20 mg Nitrendipin).

Falls höhere Dosierungen notwendig sind, ist eine stufenweise Erhöhung der Tagesdosis auf 2-mal täglich 2 Tabletten *Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten* oder 2-mal täglich 1 Tablette *Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten* (entspr. 40 mg Nitrendipin) möglich. Die maximale Tagesdosis beträgt 40 mg Nitrendipin.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit Leberfunktionsstörung

Nitrendipin wird in der Leber metabolisiert. Die Dosierung bei Patienten mit Leberfunktionsstörung sollte daher zunächst mit 10 mg Nitrendipin (entspr. 1 Tablette *Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten* oder ½ Tablette *Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten*) unter häufiger Blutdruckkontrolle erfolgen, da die Arzneimittelwirkung verstärkt oder verlängert sein kann (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Sollte dennoch der Blutdruck zu stark absinken, ist ggf. ein Präparatewechsel erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei diesen Patienten ist eine besondere Dosisanpassung nicht erforderlich (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nitrendipin AbZ Tabletten

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nitrendipin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Im Allgemeinen sind die Tabletten nach der Mahlzeit unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit einzunehmen. Die Einnahme darf jedoch nicht zusammen mit Grapefruit-Saft erfolgen, da dies eine verstärkte Wirkung des Arzneimittels zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.5).

Durch Anwendung anderer Arzneimittel, die das Cytochrom P450 3A4 (CYP 3A4)-System inhibieren oder induzieren, kann es erforderlich sein, die Nitrendipin-Dosis anzupassen oder ggf. ganz auf die Einnahme von Nitrendipin zu verzichten (siehe Abschnitt 4.5).

In den Tabletten ist der lichtempfindliche Wirkstoff Nitrendipin durch die Blisterfolie geschützt. Die Tabletten sollen daher erst unmittelbar vor der Einnahme dem Umkarton und dem Blisterstreifen entnommen werden (siehe Abschnitt 6.4).

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Nitrendipin darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (siehe auch Abschnitt 4.4)
- instabiler Angina pectoris
- akutem Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- während der Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Aufgrund von Erfahrungen mit dem strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nifedipin ist damit zu rechnen, dass Rifampicin den Metabolismus von Nitrendipin in Folge einer Enzyminduktion beschleunigt und dass somit keine wirksamen Nitrendipin-Plasmaspiegel erreicht werden. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Dekompensierte Herzinsuffizienz

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei Patienten mit dekompenzierter Herzinsuffizienz.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung kann die Wirkung von Nitrendipin verstärkt oder verlängert sein. Die Behandlung muss daher mit der niedrigsten Dosis begonnen werden (10 mg Nitrendipin = 1 Tablette *Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten* oder ½ Tablette *Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten*), und der Behandlungsverlauf muss sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2). Sollte dennoch der Blutdruck zu stark absinken, ist ggf. ein Präparatewechsel erforderlich (siehe Abschnitt 4.2).

Angina pectoris

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 Herzinfarktes beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.8).

CYP 3A4-System

Nitrendipin wird über das CYP 3A4-System metabolisiert. Daher können Arzneimittel, die dieses Enzymsystem inhibieren oder induzieren, den First-Pass-Metabolismus oder die Ausscheidung von Nitrendipin verändern (siehe Abschnitt 4.5).

Die Plasmaspiegel von Nitrendipin können z. B. durch folgende Arzneimittel, die als Inhibitoren des CYP 3A4-Enzymsystems bekannt sind, erhöht werden:

- Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)
- Anti-HIV-Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir)
- Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol)
- die Antidepressiva Nefazodon und Fluoxetin
- Quinupristin/Dalfopristin
- Valproinsäure
- Cimetidin und Ranitidin

Nitrendipin AbZ Tabletten

Wenn Nitrendipin mit einem dieser Arzneimittel angewendet wird, sollte der Blutdruck überwacht werden und, falls erforderlich, eine Verringerung der Nitrendipin-Dosis in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Kinder und Jugendliche

Über die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten diese Arzneimittel nicht einnehmen.

Natrium

Nitrendipin AbZ Tabletten enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die Nitrendipin beeinflussen:

Nitrendipin wird über das CYP 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 oder die Ausscheidung von Nitrendipin beeinflussen.

Sowohl das Ausmaß wie auch die Dauer der Interaktionen sollten in Betracht gezogen werden, wenn Nitrendipin zusammen mit den nachfolgend aufgeführten Arzneimitteln verabreicht werden soll:

Rifampicin

Aufgrund von Erfahrungen mit dem strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nifedipin ist zu erwarten, dass Rifampicin wegen seiner enzyminduzierenden Wirkung die Metabolisierung von Nitrendipin beschleunigt. Da hierdurch die Wirksamkeit von Nitrendipin abgeschwächt werden kann, darf Nitrendipin nicht gleichzeitig mit Rifampicin angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Arzneimittel, die das CYP 3A4-System inhibieren:

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrendipin mit einem der nachfolgend aufgeführten Inhibitoren des CYP 3A4-Systems sollte der Blutdruck überwacht und ggf. die Nitrendipin-Dosis verringert werden (siehe Abschnitt 4.2):

Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)

Es wurden keine Interaktionsstudien mit Nitrendipin und Makrolid-Antibiotika durchgeführt. Da aber bekannt ist, dass bestimmte Makrolid-Antibiotika das CYP 3A4-System hemmen, kann ein Anstieg der Plasmakonzentration von Nitrendipin bei gleichzeitiger Anwendung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Azithromycin (obwohl strukturell verwandt mit den Makrolid-Antibiotika) zeigt keine enzyminhibierende Wirkung.

Anti-HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir)

Formale Studien mit Nitrendipin und bestimmten Anti-HIV-Protease-Inhibitoren wurden nicht durchgeführt. Wegen der starken Hemmung des CYP 3A4-Systems durch diese Wirkstoffe, kann ein Anstieg der Plasmakonzentration von Nitrendipin bei gleichzeitiger Anwendung nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Antimykotika vom Azol-Typ (z. B. Ketoconazol)

Eine formale Interaktionsstudie mit bestimmten Antimykotika vom Azol-Typ wurde nicht durchgeführt. Da aber bekannt ist, dass Wirkstoffe dieser Substanzklasse das CYP 3A4-System hemmen und verschiedene Berichte über Interaktionen mit anderen Dihydropyridin-Calciumantagonisten vorliegen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Stoffe bei oraler Gabe zusammen mit Nitrendipin die systemische Bioverfügbarkeit von Nitrendipin aufgrund des verringerten First-Pass-Metabolismus deutlich erhöhen (siehe Abschnitt 4.4).

Nefazodon

Formale Studien zur möglichen Interaktion mit Nefazodon wurden nicht durchgeführt. Wegen der bekannten starken Hemmwirkung dieses Antidepressivums auf das CYP 3A4-System, kann bei gleichzeitiger Anwendung die Nitrendipin-Plasmakonzentration erhöht sein (siehe Abschnitt 4.4).

Nitrendipin AbZ Tabletten

Fluoxetin

Erfahrungen mit dem strukturähnlichen Dihydropyridin-Calciumantagonisten Nimodipin haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Nimodipin und dem Antidepressivum Fluoxetin zu ca. 50 % höheren Nimodipin-Plasmakonzentrationen führt. Gleichzeitig wurde der Fluoxetin-Plasmaspiegel deutlich erniedrigt, während der aktive Metabolit, Norfluoxetin, davon nicht betroffen war. Ein klinisch relevanter Anstieg der Nitrendipin-Plasmakonzentrationen kann daher bei gleichzeitiger Anwendung von Fluoxetin nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Quinupristin/Dalfopristin

Aufgrund der Erfahrungen mit dem strukturähnlichen Calciumantagonisten Nifedipin können die Plasmakonzentrationen von Nitrendipin bei gleichzeitiger Anwendung von Quinupristin/Dalfopristin erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Valproinsäure

Formale Studien zur Untersuchung möglicher Interaktionen zwischen Nitrendipin und Valproinsäure wurden nicht durchgeführt. Aufgrund von Ergebnissen mit dem strukturähnlichen Calciumantagonisten Nimodipin können jedoch auch bei Nitrendipin erhöhte Plasmakonzentrationen und somit auch eine Zunahme der Nitrendipin-Wirkungen nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Cimetidin, Ranitidin

Durch Cimetidin - und in geringerem Ausmaß auch durch Ranitidin - kann es zu höheren Nitrendipin-Plasmaspiegeln und folglich zu einer verstärkten Wirkung von Nitrendipin kommen (siehe Abschnitt 4.4).

Antiepileptika, die das CYP 3A4-System induzieren, wie z. B.:

Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin

Studien zur Interaktion zwischen Nitrendipin und diesen Antikonvulsiva liegen nicht vor. Jedoch ist bekannt, dass Phenytoin, Phenobarbital und Carbamazepin das CYP 3A4-System induzieren und somit eine klinisch relevante Verringerung der Bioverfügbarkeit von Nitrendipin zur Folge haben können. Mit einer verringerten Wirksamkeit von Nitrendipin muss daher gerechnet werden. Falls wegen der gleichzeitigen Anwendung von Phenytoin, Phenobarbital oder Carbamazepin eine erhöhte Nitrendipin-Dosis eingenommen wird, sollte bei Absetzen der Antikonvulsiva die Nitrendipin-Dosis verringert werden.

Wirkungen von Nitrendipin auf andere Arzneimittel:

Blutdrucksenkende Arzneimittel

Nitrendipin kann den blutdrucksenkenden Effekt von gleichzeitig verabreichten Antihypertensiva verstärken, wie z. B.:

- Diuretika
- Beta-Rezeptorenblocker
- ACE-Inhibitoren
- Angiotensin-1-(AT-1-)Rezeptorantagonisten
- andere Calciumantagonisten
- Alpha-Rezeptorenblocker
- PDE-5-Inhibitoren
- Alpha-Methyldopa

Digoxin

Nitrendipin kann eine Erhöhung des Digoxin-Plasmaspiegels bewirken. Die Patienten sollen auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung überwacht und der Plasmaspiegel kontrolliert werden. Ggf. ist die Digoxin-Dosis zu verringern.

Muskelrelaxanzien

Die Wirkung von Muskelrelaxanzien wie z. B. Pankuronium kann unter gleichzeitiger Therapie mit Nitrendipin verlängert und verstärkt werden.

Interaktionen mit Nahrungsmitteln und Getränken:

Grapefruitsaft

Grapefruitsaft hemmt das CYP 3A4-System. Aufgrund eines verringerten First-Pass-Metabolismus und einer verlangsamten Ausscheidung führt die Einnahme von Dihydropyridin-Calciumantagonisten mit Grapefruitsaft zu höheren Plasmakonzentrationen.

Als Folge kann eine verstärkte blutdrucksenkende Wirkung auftreten. Erfahrungen mit dem strukturell ähnlichen Calciumantagonisten Nisoldipin haben gezeigt, dass dieser Effekt über mindestens 3 Tage nach der letzten Einnahme von Grapefruitsaft anhalten kann.

In zeitlichem Zusammenhang mit der Nitrendipin-Behandlung ist deshalb der Genuss von Grapefruit bzw. Grapefruitsaft zu vermeiden (siehe Abschnitt 4.2).

Nitrendipin AbZ Tabletten

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Nitrendipin ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Es liegen keine hinreichenden Daten für die Verwendung von Nitrendipin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt und Studien mit maternaltoxischen Dosierungen haben Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben (siehe Abschnitt 5.3). Erfahrungen beim Menschen liegen nicht vor.

Stillzeit

Nitrendipin ist während der Stillzeit kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nitrendipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Da keine Erfahrungen über mögliche Auswirkungen auf den Säugling vorliegen, muss abgestillt werden, wenn während der Stillzeit eine Behandlung mit Nitrendipin notwendig ist.

Fertilität

In Einzelfällen von *In-vitro*-Fertilisation wurden Calciumantagonisten mit reversiblen biochemischen Veränderungen in der Kopfregion von Spermatozoen in Verbindung gebracht, die zu einer Beeinträchtigung der Spermienfunktion führen könnten. In Fällen, bei denen Männer bei der Zeugung eines Kindes durch *In-vitro*-Fertilisation wiederholt erfolglos blieben und wo keine andere Erklärung dafür gefunden werden kann, sollten Calciumantagonisten als mögliche Ursache in Betracht gezogen werden.

Sollte die Zeugungsfähigkeit bei einer geplanten Schwangerschaft beeinträchtigt sein, ist ggf. ein Präparatewechsel erforderlich.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung der essentiellen Hypertonie mit diesen Arzneimitteln bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle.

Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann das Reaktionsvermögen soweit verändert sein, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn, Dosiserhöhung und Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Nitrendipin ist im folgenden Abschnitt aufgeführt. Nebenwirkungen und die Häufigkeit des Auftretens wurden aus klinischen Studien und aus Berichten nach der Markteinführung ermittelt.

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen sind Kopfschmerzen, Palpationen, Vasodilatation, Ödeme, Flatulenz, Schwächegefühl und Angstzustände. Im Allgemeinen sind diese Nebenwirkungen als nicht schwerwiegend zu betrachten. Mit Ausnahme von Schwächegefühl und Angstzuständen sind die Nebenwirkungen auf den Wirkmechanismus von Nitrendipin zurückzuführen.

Zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen (aber nur gelegentlich auftretend) zählen arterielle Hypotonie, Angina-pectoris-Anfälle (Schmerzen im Brustkorb) und allergische Reaktionen einschließlich Angioödem. Diese Nebenwirkungen können in Abhängigkeit vom Verlauf eine sofortige therapeutische Intervention erfordern.

Die in der Tabelle aufgeführten häufigen Nebenwirkungen liegen im Vorkommen, mit Ausnahme von Ödemen (6,2 %), Kopfschmerzen (4,7 %) und Vasodilatation (3,0 %), unter 3 %.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen basiert auf Daten aus placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Nitrendipin und sind gemäß CIOMS III Definition geordnet (Datenbank klinische Studien: Nitrendipin n = 824; Placebo n = 563).

Aufgrund von Spontanberichten über Gingiva-Hyperplasie wurde die Häufigkeitsangabe mit < 1/400 (beruhend auf der 3/x Regel) geschätzt.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Innerhalb der Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Nitrendipin AbZ Tabletten

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Immunsystems		allergische Reaktionen einschließlich Hautreaktionen und allergisches Ödem/Angioödem
Psychiatrische Erkrankungen	Angstzustände	Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel Migräne Benommenheit Müdigkeit Hypästhesien
Augenerkrankungen		Änderung der optischen Wahrnehmung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		Tinnitus
Herzerkrankungen	Palpitationen	Angina pectoris* Schmerzen im Brustkorb Tachykardie
Gefäßerkrankungen	Ödeme Vasodilatation (z.B. Flush mit Erythem)	arterielle Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		Dyspnoe Nasenbluten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Flatulenz	Gastrointestinale und abdominale Schmerzen Durchfall Völlegefühl Übelkeit Erbrechen Mundtrockenheit Dyspepsie Verstopfung Gastroenteritis Gingiva-Hyperplasie
Leber- und Gallenerkrankungen		Leberenzym erhöhungen (alkalische Phosphatase und/oder AST, ALT)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie
Erkrankungen der Niere und Harnwege		Polyurie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Unwohlsein	unspezifischer Schmerz

* Gelegentlich kann es, insbesondere zu Beginn der Behandlung, zum Auftreten von Schmerzen im Brustkorb und 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 Herzinfarktes beschrieben worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Bei einer akuten Überdosierung/Vergiftung muss mit verstärktem Auftreten von Flush, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall (mit Kreislaufkollaps), Herzfrequenzänderung (Tachykardie, Bradykardie) gerechnet werden.

Nitrendipin AbZ Tabletten

Therapie bei Überdosierung

Als erste Therapiemaßnahme kommt eine Magenspülung mit anschließender Instillation von Aktivkohle in Betracht. Die Vitalfunktionen sollten überwacht werden. Bei extremer Blutdrucksenkung ist Dopamin oder Noradrenalin indiziert, auf mögliche Nebenwirkungen (insbesondere Herzrhythmusstörungen) durch Katecholamine ist zu achten. Falls - wie bei Überdosierungen/Intoxikationen mit anderen Calciumantagonisten beobachtet - Bradykardien auftreten, ist Atropin bzw. Orciprenalin indiziert.

Nach Erfahrungen bei Intoxikationen mit anderen Calciumantagonisten führt die wiederholte intravenöse Gabe von 10 ml Calciumgluconat oder -chlorid 10 %, die anschließend als Dauerinfusion weitergeführt wird (cave: Hyperkalzämie), meist zu einer raschen Besserung der Symptomatik; Katecholamine waren hier mitunter nur in hoher Dosierung wirksam.

Darüber hinaus richtet sich die Therapie nach den im Vordergrund stehenden Symptomen.

Eine extrakorporale Entgiftung ist nicht Erfolg versprechend (siehe Abschnitt 5.2). Zudem liegen mit einer solchen Behandlung keine Erfahrungen vor.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: selektiver Calciumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung (C08C), Dihydropyridin-Derivate, ATC-Code: C08CA08

Wirkmechanismus

Nitrendipin ist ein Calciumantagonist aus der 1,4-Dihydropyridingruppe. Die Substanz hemmt den transmembranären Calciumioneneinstrom in die glatten Gefäßmuskelzellen.

Daraus resultieren folgende Wirkungen:

- Schutz vor gesteigertem Calciumioneneinstrom in die Zelle
- Hemmung der myogenen, calciumabhängigen Gefäßmuskelkontraktion
- Herabsetzung des peripheren Gefäßwiderstandes
- Senkung des pathologisch erhöhten arteriellen Blutdrucks
- Leichter natriuretischer Effekt, vor allem zu Beginn der Behandlung

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit

Der Wirkstoff Nitrendipin wird nach oraler Gabe aus dem Magen-Darm-Trakt schnell und zu ca. 88 % resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden 1 - 3 Stunden nach oraler Gabe erreicht. Die mittleren Plasmakonzentrationen betragen ca. 4,7 ng/ml (Nitrendipin 10 mg-Tablette) bzw. 6,1 - 19 ng/ml (Nitrendipin 20 mg-Tablette).

Die absolute Bioverfügbarkeit von Nitrendipin liegt aufgrund des beträchtlichen First-Pass-Effekts bei 20 - 30 %. Die relative Bioverfügbarkeit der Tabletten im Vergleich zur oralen Lösung beträgt ca. 82 %.

Verteilung

Nitrendipin wird zu ca. 96 - 98 % an Plasmaprotein (Albumin) gebunden und ist deshalb nicht dialysierbar. Das Verteilungsvolumen im "Steady State" beträgt 5 - 9 l/kg Körpergewicht, so dass Hämooperfusion oder Plasmapherese nicht Erfolg versprechend sind.

Biotransformation und Elimination

Der Wirkstoff Nitrendipin wird nahezu vollständig über oxidative Prozesse in der Leber metabolisiert. Dabei unterliegt Nitrendipin bei oraler Gabe einem ausgeprägten "First-Pass"-Effekt. Weniger als 0,1 % einer oralen Dosis wird als unverändertes Nitrendipin mit dem Urin ausgeschieden. Die Metabolite zeigen keine pharmakodynamische Aktivität. Nitrendipin wird in Form seiner Metabolite vorwiegend renal ausgeschieden (etwa 77 % einer oralen Dosis); der nicht renal zur Ausscheidung gelangende Teil wird mit den Fäzes ausgeschieden.

Die terminale Eliminationshalbwertszeit beträgt für Nitrendipin in der Tablettenformulierung ca. 8 - 12 Stunden. Nach Erreichen des „Steady State“ wurde weder für den Wirkstoff noch für seine Metabolite eine Akkumulation beobachtet.

Da Nitrendipin vorwiegend in der Leber metabolisiert wird, ist bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen mit erhöhten Plasmaspiegeln zu rechnen. Dagegen ist bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine besondere Dosisanpassung notwendig.

Nitrendipin AbZ Tabletten

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 Studien zur Reproduktionstoxizität, die an Ratten und Kaninchen durchgeführt wurden, zeigten sich weder embryotoxische noch teratogene Effekte. Bei Affen wurden bei maternaltoxischen Dosen von 100 mg/kg Körpergewicht Skelettveränderungen beobachtet, jedoch nicht bei einer Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Maisstärke
Povidon K30
Natriumdodecylsulfat
Talkum
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbZ-Pharma GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten
37772.00.00

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten
37772.01.00

Nitrendipin AbZ Tabletten



9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. August 2007

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. September 1998

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 9. August 2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Nitrendipin AbZ Tabletten

ZUSÄTZLICHE ANGABEN ZUR BIOVERFÜGBARKEIT

– Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten

Für *Nitrendipin AbZ 10 mg Tabletten* wurde keine aktuelle Bioverfügbarkeitsuntersuchung durchgeführt. Nachfolgend (siehe unten) wird die Bioverfügbarkeitsuntersuchung einer entsprechenden Zubereitung mit einem Gehalt von 20 mg Nitrendipin (*Testpräparat*) dokumentiert. Es darf hier gemäß CPMP-Guideline „Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenz“ auf Dosislinearität geschlossen werden, da sich die Arzneimittel nur in der Masse der wirksamen Bestandteile unterscheiden und folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- lineare Pharmakokinetik
- gleiche qualitative Zusammensetzung
- gleiches Verhältnis zwischen wirksamen Bestandteil und Hilfsstoffen
- gleicher Hersteller beider Arzneimittel
- Vorliegen einer Studie zur Bioverfügbarkeit für das ursprüngliche Arzneimittel
- gleiche *In-vitro*-Freisetzung unter geeigneten analogen Prüfbedingungen

– Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten

Eine im Jahr 1996 durchgeführte Bioverfügbarkeitsuntersuchung an 36 Probanden ergab bei einer Dosierung von 20 mg im Vergleich zum Referenzpräparat nach Mehrfachgabe (Steady state, Tag 5) von 1 Tablette mit 20 mg Nitrendipin folgende Ergebnisse:

Ergebnisse

Pharmakokinetische Parameter von Nitrendipin nach Einmalgabe von 1 Tablette

Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat:

	<i>Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten</i> (MW ± SD)	Referenzpräparat (MW ± SD)
C _{max} [ng/ml]	13,97 ± 9,77	13,95 ± 7,41
PTF [%]	558,93 ± 160,03	602,61 ± 193,23
AUC [h x ng/ml]	59,39 ± 45,13	56,82 ± 37,04

C_{max} maximale Plasmakonzentration

PTF Peak-trough-fluctuation

AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve

MW Mittelwert

SD Standardabweichung

Nitrendipin AbZ Tabletten

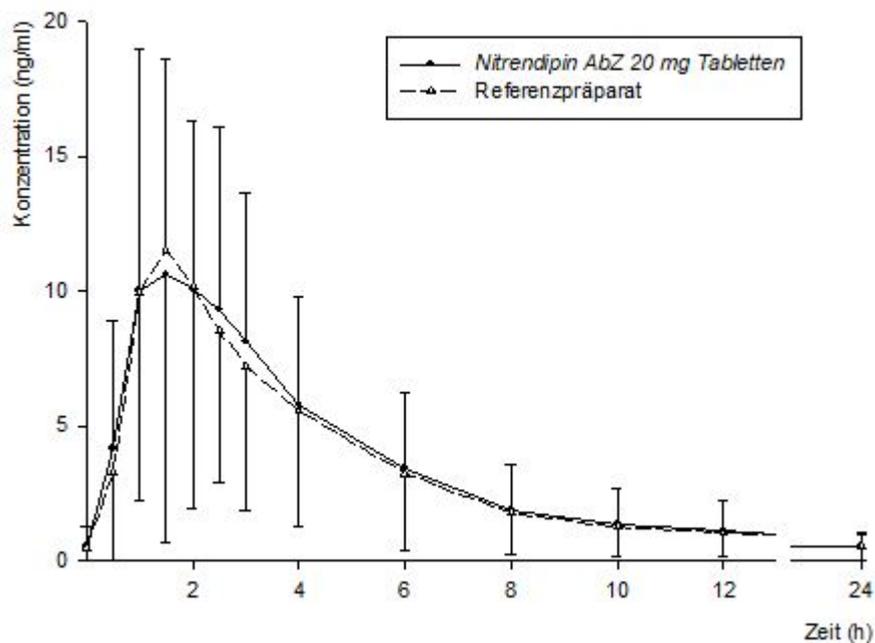


Abb.: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von Nitrendipin nach Einmalgabe von 1 Tablette Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten bzw. Referenzpräparat.

Bioverfügbarkeit/Bioäquivalenzentscheid

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Nitrendipin AbZ 20 mg Tabletten im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt 104,5 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und PTF dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.