



Nitrendipin-Actavis 10 mg Tabletten

Nitrendipin-Actavis 20 mg Tabletten

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Nitrendipin-Actavis 10 mg Tabletten
Nitrendipin-Actavis 20 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Nitrendipin-Actavis 10 mg

1 Tablette enthält 10 mg Nitrendipin.

Nitrendipin-Actavis 20 mg

1 Tablette enthält 20 mg Nitrendipin.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Nitrendipin-Actavis 10 mg

Hellgelbe, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe und der Prägung „10“ auf der anderen Seite.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

Nitrendipin-Actavis 20 mg

Hellgelbe, bikonvexe Tablette mit einseitiger Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette für ein erleichtertes Schlucken und nicht zum Aufteilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des nicht organbedingten Bluthochdrucks (essentielle Hypertonie).

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung ist individuell abzustimmen und orientiert sich am Schweregrad der Krankheit.

Als Dosierungsrichtlinien gelten:

Erwachsene

2 x 1 Tablette Nitrendipin-Actavis 10 mg täglich (morgens und abends) oder

1 x 1 Tablette Nitrendipin-Actavis 20 mg täglich (morgens).

Bei Bedarf kann die Tagesdosis allmählich auf 4 x 1 Tablette Nitrendipin-Actavis 10 mg bzw. 2 x 1 Tablette Nitrendipin-Actavis 20 mg erhöht werden (maximale Tagesdosis: 40 mg Nitrendipin).

Bei chronischen Lebererkrankungen findet der Abbau von Nitrendipin verlangsamt statt. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz wird die Elimination von Nitrendipin vermindert. Deshalb muss die Dosis in diesen Fällen in Abhängigkeit von der Schwere der Funktionsein-

schränkung individuell angepasst werden und mit 1 Tablette Nitrendipin-Actavis 10 mg initial dosiert werden.

Art und Dauer der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit nach der Mahlzeit eingenommen.

Die Einnahme darf nicht zusammen mit Grapefruit-Saft erfolgen, da dies eine verstärkte Wirkung von Nitrendipin-Actavis zur Folge haben kann (siehe Abschnitt 4.5).

Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt.

4.3 Gegenanzeigen

Nitrendipin-Actavis darf nicht angewendet werden bei:

- Überempfindlichkeit gegenüber Nitrendipin, anderen Calciumantagonisten vom 1,4-Dihydropyridintyp oder einem der sonstigen Bestandteile
- Herz-Kreislauf-Schock
- höhergradiger Aortenklappen-Subaortenklappenstenose
- akutem Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- instabiler Angina pectoris
- Schwangerschaft und Stillzeit.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

- dekompensierter Herzinsuffizienz.

Leberinsuffizienz

Bei chronischen Lebererkrankungen ist eine individuelle Anpassung der Dosis erforderlich, da die Metabolisierung von Nitrendipin gehemmt wird.

Patienten mit chronischer schwerer Herzinsuffizienz

Bei dekompensierter Herzinsuffizienz ist eine individuelle Anpassung der Dosis erforderlich, da die Metabolisierung von Nitrendipin gehemmt wird.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten mit Hypertonie ist ein rascher Blutdruckabfall unerwünscht. In diesen Fällen ist aufgrund der eingeschränkten zerebralen Autoregulation Vorsicht geboten.

Kinder

Bis jetzt liegen keine ausreichenden Daten über die Anwendung von Nitrendipin-Actavis bei Kindern vor.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der blutdrucksenkende Effekt von Nitrendipin-Actavis kann durch andere blutdrucksenkende Arzneimittel verstärkt werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrendipin-Actavis und Beta-Rezeptorenblockern ist eine regelmäßige Überwachung der Patienten angezeigt, da es zu einer verstärkten Blutdrucksenkung kommen kann; gelegentlich kann es zur Ausbildung einer Herzinsuffizienz kommen.

Die gleichzeitige intravenöse Gabe von Beta-Rezeptorenblockern und Nitrendipin-Actavis sollte vermieden werden.

Cimetidin kann zu einer Erhöhung des Nitrendipin-Plasmaspiegels und somit zu einer verstärkten Nitrendipin-Wirkung führen.

Nach Erfahrungen mit dem Calciumantagonisten Nifedipin ist zu erwarten, dass Rifampicin aufgrund seiner Enzym-induzierende Wirkung die Metabolisierung von Nitrendipin beschleunigt. Dadurch könnte die Wirksamkeit von Nitrendipin abgeschwächt werden. Bei gleichzeitiger Gabe von Rifampicin könnte deshalb eine Dosisanpassung von Nitrendipin, ggf. auch eine Therapieergänzung, notwendig werden.

Grapefruit-Saft hemmt den oxidativen Abbau von Nitrendipin. Die daraus resultierende höhere Plasmakonzentration kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Digoxin ist ein Anstieg der Digoxin-Plasmaspiegel möglich. Daher sollte auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung geachtet und ggf. der Digoxin-Plasmaspiegel bestimmt werden. Falls notwendig ist eine Reduzierung der Digoxin-Dosis vorzunehmen.

Calciumantagonisten können die negativ-inotrope Wirkung von Antiarrhythmika (z. B. Amiodaron, Chinidin) verstärken und zu Sinusarrest und AV-Blockierung führen.

Die Wirkung bestimmter Muskelrelaxanzien (Pancuronium-, Vecuroniumhalogenid) kann verlängert werden.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Prazosin können schwere Hypotonien auftreten.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft darf eine Behandlung mit Nitrendipin-Actavis nicht erfolgen, da experimentelle Studien mit maternaltoxischen Dosierungen Hinweise auf Fruchtschädigungen ergeben haben. Erfahrungen beim Menschen liegen nicht vor.

Nitrendipin geht in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Konzentration in der Milch entspricht der im Plasma. Da keine Erfahrungen über mögliche Auswirkungen auf den Säugling vorliegen, sollte abgestellt werden, wenn wäh-

Nitrendipin-Actavis 10 mg Tabletten Nitrendipin-Actavis 20 mg Tabletten



rend der Stillzeit eine Behandlung mit Nitrendipin-Actavis notwendig ist.

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

Die Behandlung mit diesem Arzneimittel bedarf der regelmäßigen ärztlichen Kontrolle. Durch individuell auftretende unterschiedliche Reaktionen kann die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr, zum Bedienen von Maschinen oder zum Arbeiten ohne sicheren Halt beeinträchtigt werden. Dies gilt in verstärktem Maße bei Behandlungsbeginn und Präparatwechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zu Grunde 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)

Herzerkrankungen

Gelegentlich: Tachykardie, Palpitationen.

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.

Sehr selten: Herzinfarkt.

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es, meist vorübergehend zu Kopfschmerzen kommen.

Gelegentlich: Schwindel, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien.

Selten: Insbesondere bei hoher Dosierung wurde Tremor beobachtet.

Augenerkrankungen

Selten: Insbesondere bei hoher Dosierung wurde eine geringfügige, vorübergehende Änderung der optischen Wahrnehmung beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Gelegentlich: Magen-Darm-Störungen (Übelkeit, Völlegefühl, Diarrhö).

Sehr selten: Es kann unter längerer Behandlung zu Gingiva-Hyperplasie kommen, die sich nach Absetzen des Arzneimittels völlig zurückbilden.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: In den ersten Behandlungswochen kann es zu einer

Mehrausscheidung der täglichen Urinmenge kommen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Insbesondere zu Beginn der Behandlung kann es meist vorübergehend zu Flush bzw. Erythem kommen.

Selten: Allergische Hautreaktionen (Pruritus, Urtikaria, Exantheme).

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Selten: Insbesondere bei hoher Dosierung wurde Myalgie beobachtet.

Gefäßkrankungen

Gelegentlich: Übermäßige Blutdrucksenkung (hypotone Kreislaufregulationen).

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: Unterschenkelödeme aufgrund einer Erweiterung der Blutgefäße.

Leber- und Gallenerkrankungen

Sehr selten: Leberenzym erhöhungen (alkalische Phosphatase und/oder SGOT, SGPT), die nach Absetzen reversibel waren.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr selten: Vor allem bei älteren Patienten unter einer Langzeittherapie wurde eine Gynäkomastie beobachtet, die sich nach Absetzen des Arzneimittels zurückbildete.

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Nervosität.

4.9 Überdosierung

a) Symptome einer Überdosierung:

Bei einer Überdosierung muss mit einem verstärktem Auftreten von Flush, Kopfschmerzen, starkem Blutdruckabfall (mit Kreislaufkollaps) und Herzfrequenzveränderungen (Bradykardie, Tachykardie) gerechnet werden.

b) Therapiemaßnahmen bei Überdosierung:

Therapeutisch stehen die Giftelemination und die Wiederherstellung stabiler Herz-Kreislauf-Verhältnisse im Vordergrund.

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

Bei der Gabe von Laxanzien ist allerdings die Hemmung der Darmmuskulatur bis zur Darmatonie unter Calcium-Antagonisten zu beachten. Eine Hämodialyse ist wegen fehlender Dialysierbarkeit von Nitrendipin nicht sinnvoll, eine Plasmapherese (hohe Plasmaeiweißbindung, relativ kleines Verteilungsvolumen) wird jedoch empfohlen. Bradykarde Herzrhythmusstö-

rungen werden symptomatisch mit Atropin bzw. Orciprenalin behandelt, bei bedrohlichen bradycarden HRST ist eine temporäre Schrittmachertherapie erforderlich.

Die Hypotonie als Folge von kardiogenem Schock und arterieller Vasodilatation wird mit Calcium (1 – 2 g Calciumgluconat intravenös), Dopamin (bis zu 25 µg je kg Körpergewicht je Minute), Dobutamin (15 µg je kg Körpergewicht je Minute), Epinephrin bzw. Norepinephrin behandelt. Die Dosierung dieser Arzneimittel orientiert sich allein an der erzielten Wirkung. Der Serum-Calciumspiegel sollte hochnormal bis leicht erhöht gehalten werden.

Die zusätzliche Flüssigkeits- oder Volumenzufuhr sollte wegen der drohenden kardialen Überlastung unter hämodynamischer Kontrolle zurückhaltend erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumkanalblocker, Dihydropyridin-Derivate

ATC-Code: C08CA08

Als Calciumantagonist hemmt Nitrendipin den transmembranären Calciumeinstrom 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

Nach oraler Gabe wird Nitrendipin zu ca. 80 % resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen werden nach ca. 1,5 – 2 Stunden erreicht. Aufgrund eines ausgeprägten First-pass-Effektes beträgt die absolute Bioverfügbarkeit von Nitrendipin nur 16 ± 6 %. Nitrendipin akkumuliert nicht.

Das Verteilungsvolumen im steady State (VD_{ss}) beträgt nach intravenöser Gabe 5,0 + 1,6 l/kg KG. Die Proteinbindung beträgt 97 – 99%.

Nitrendipin unterliegt einer extensiven Metabolisierung und wird zu 5 pharmakodynamisch nur schwach (1000-mal schwächer als die Muttersubstanz) wirksamen Metaboli-



Nitrendipin-Actavis 10 mg Tabletten

Nitrendipin-Actavis 20 mg Tabletten

ten abgebaut.

Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt 2 – 24 Stunden.

Aufgrund der extensiven Metabolisierung und der niedrigen renalen Clearance wird Nitrendipin zu weniger als 0,1 % renal eliminiert. Nach oraler Anwendung werden 35 – 45 % der Dosis innerhalb der ersten 24 Stunden als polare Metaboliten renal ausgeschieden. Innerhalb 96 Stunden sind ca. 77 % der verabreichten Dosis renal und ca. 8 % in die Faeces ausgeschieden.

Die totale orale Clearance von Nitrendipin beträgt ca. 81 – 87 l/h.

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wurde – möglicherweise als Folge eines verminderten *First-pass*-Effektes – eine um das 2 – 3-fache erhöhte Bioverfügbarkeit von Nitrendipin beobachtet; die Eliminations-Halbwertszeit bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen war verlängert.

Nitrendipin ist placenta-gängig und geht in die Muttermilch über.

Nitrendipin ist nicht dialysierbar.

Durch Einnahme mit Grapefruit-Saft wird die Bioverfügbarkeit von Nitrendipin erhöht; es kommt zu einer Hemmung des *First-pass*-Metabolismus.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

a) Akute Toxizität

Nach einmaliger oraler Applikation zeigte Nitrendipin bei Ratten und Kaninchen eine geringe Toxizität ($LD_{50} \geq 2500$ mg/kg KG).

Hunde reagierten etwas empfindlicher ($LD_{50} \geq 100$ mg/kg KG).

b) Chronische Toxizität / Subchronische Toxizität

Bei der Ratte wurde Nitrendipin in Versuchen bis zu 3 Monaten in Dosen bis zu 100 mg/kg KG schädigungslos vertragen.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potenzial

Nitrendipin zeigte in mehreren Tests *in vitro* und *in vivo* keine mutagenen Eigenschaften. In einer Studie über 2 Jahre bei Ratten (Dosen bis zu 125 mg/kg KG) bzw. über 21 Monate bei Mäusen (Dosen bis zu 100 mg/kg KG) waren keine Hinweise auf kanzerogene Effekte festzustellen.

d) Reproduktionstoxizität

In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten wurden bis zu einer Dosis von 10 mg/kg KG per os keine schädigenden Wirkungen auf die Fertilität und die peri-/postnatale Entwicklung festgestellt. Ergebnisse einer Embryotoxizitätsstudie an Affen zeigten, dass die deutliche maternaltoxische Dosis von 100 mg/kg KG Defekte im Bereich der Phalangen hervorrief.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Maisstärke
Mikrokristalline Cellulose
Copovidon (Ph.Eur.)
Natriumdodecylsulfat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 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

PVC/PVDC/Alu-Blisterpackungen mit
50 Tabletten N2
100 Tabletten N3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Actavis Deutschland GmbH & Co. KG
Willy-Brandt-Allee 2
81829 München
Telefon: 089/558909 – 0
Telefax: 089/558909 – 240

8. ZULASSUNGSNUMMERN

39501.00.00
39501.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
5. März 1997

Datum der Verlängerung:
4. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

September 2011

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig