



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Bayotensin® akut
 Wirkstoff: Nitrendipin

2. Verschreibungsstatus/ Apothekenpflicht

Verschreibungspflichtig

3. Zusammensetzung des Arzneimittels

3.1 Stoff- oder Indikationsgruppe

- * Calciumantagonist
- * Antihypertonikum

3.2 Arzneilich wirksamer Bestandteil nach Art und Menge

1 ml Lösung (1 Phiole) enthält 5 mg Nitrendipin.

3.3 Sonstige Bestandteile

Ethanol 96 % (entspr. 29,7 Vol.-%) Palmitoylascorbinsäure, Pfefferminzöl, Polysorbat 20, Propylenglykol, gereinigtes Wasser, α -Tocopherol.

4. Anwendungsgebiete

Zur Behandlung des hypertensiven Notfalls.

5. Gegenanzeigen

Bayotensin akut darf nicht angewendet werden bei:

- bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Nitrendipin
- instabiler Angina pectoris
- akutem Myokardinfarkt (innerhalb der ersten 4 Wochen)
- dekompensierter Herzinsuffizienz
- höhergradiger Aortenstenose (pathophysiologisch ist das Auftreten eines hypertensiven Notfalls bei Patienten mit höhergradiger Aortenstenose nicht zu erwarten) sowie während der Schwangerschaft und Stillzeit.

6. Nebenwirkungen

Gelegentlich kann es zu Gesichts- (Flush) bzw. Hautrötung mit Wärmegefühl (Erythem), Kopfschmerzen, Übelkeit oder einer beschleunigten Herzrhythymie (Tachykardie) kommen.

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.

Selten können Palpitationen, Bradykardie, Extrasystolen, Schwindel, Benommenheit, Juckreiz oder Parästhesien auftreten. Ebenso kann es selten zu Nervosität, Atembeschwerden und Erbrechen kommen. Weiterhin ist eine Blutdrucksenkung unter die Norm (hypotone Kreislaufreaktion) — besonders nach wiederholter Gabe — möglich.

Die Behandlung mit Bayotensin akut kann eine Steigerung der Harnausscheidung bewirken.

In Einzelfällen kann es zu Hautüberempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag (Exanthem) sowie Müdigkeit kommen.

Nachfolgend werden Nebenwirkungen aufgeführt, die von Nitrendipin-Tabletten bekannt, aber unter Bayotensin akut bisher nicht aufgetreten sind: Beinödeme (Flüssigkeitsansammlungen in den Beinen; bedingt durch Erweiterung der Blutgefäße), Schwächegefühl, Magen-Darm-Beschwerden (z. B. Völlegefühl, Diarrhoe), Myalgie, Tremor, geringfügige und vorübergehende Änderung der optischen Wahrnehmung, Leberenzym-erhöhungen (alkalische Phosphatase und/oder AST, ALT) sowie in Einzelfällen Blutbildveränderungen wie Leukopenie und Agranulozytose. Nach längerdauernder Behandlung mit Dihydropyridin-Calciumantagonisten (z. B. Nitrendipin-Tabletten) sind in Einzelfällen Zahnfleischveränderungen (Gingiva-Hyperplasie) bzw. eine Gynäkomastie beobachtet worden, die sich nach Absetzen zurückbildeten.

Auswirkungen auf die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr und das Bedienen von Maschinen

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 Präparatewechsel sowie im Zusammenwirken mit Alkohol.

7. Wechselwirkungen mit anderen Mitteln

Der blutdrucksenkende Effekt von Bayotensin akut kann durch **Beta-Rezeptorenblocker und/oder andere blutdrucksenkende Arzneimittel** verstärkt werden; dies gilt auch bei gleichzeitiger Verabreichung von *Cimetidin*.

Die Wirkung bestimmter **Muskelrelaxanzien** (Pancuronium-, Vecuroniumhalogenid) kann unter gleichzeitiger Therapie mit Nitrendipin verlängert und verstärkt werden.

Nitrendipin wird über das **Cytochrom P450 3A4-System** metabolisiert. Daher kann die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die dieses System induzieren oder hemmen, grundsätzlich zu Wechselwirkungen dieser Arzneimittel mit Nitrendipin führen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von **Digoxin** ist ein Anstieg der Digoxin-Plasmaspiegel möglich. Deshalb sollte vorsorglich auf Symptome einer Digoxin-Überdosierung geachtet, gegebenenfalls der Digoxin-Plasmaspiegel bestimmt und, falls notwendig, eine Reduzierung der Glykosid-Dosis vorgenommen werden.

Nach Erfahrungen mit dem Calciumantagonisten Nifedipin ist zu erwarten, dass **Rifampicin** aufgrund seiner Enzym-induzierenden Wirkung die Metabolisierung von Nitrendipin beschleunigt. Dadurch könnte die Wirksamkeit von Nitrendipin abgeschwächt werden. Während der gleichzeitigen Gabe von Rifampicin könnte deshalb eine Dosisanpassung von Nitrendipin notwendig werden.

Nach Erfahrungen mit dem Calciumantagonisten Nimodipin kann nicht ausgeschlos-

sen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von **Phenytoin**, **Carbamazepin** oder **Phenobarbital** aufgrund deren Enzym-induzierender Wirkung zu verringerten Plasmakonzentrationen und damit zu einer abgeschwächten Wirkung von Nitrendipin führen kann.

Bei gleichzeitiger Anwendung von **Valproinsäure** ist aufgrund von Erfahrungen mit Nimodipin eine Erhöhung der Plasmakonzentration und damit eine verstärkte Wirkung von Nitrendipin zu erwarten.

Nach Erfahrungen mit dem Calciumantagonisten Nifedipin kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gleichzeitige Anwendung von **Quinupristin** oder **Galfopristin** und Nitrendipin erhöhte Plasmakonzentrationen von Nitrendipin bewirken kann. Deshalb sollte der Blutdruck überwacht werden und ggf. eine Reduzierung der Nitrendipin-Dosis erfolgen.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Nitrendipin und folgenden Wirkstoffen, die als Inhibitoren des Cytochrom P450 3A4-Systems bekannt sind, kann eine Erhöhung der Plasmakonzentration und damit eine Wirkungsverstärkung von Nitrendipin nicht ausgeschlossen werden:

- Makrolid-Antibiotika wie z. B. **Erythromycin**, **Troleandomycin**, **Clarithromycin** oder **Roxithromycin**,
- Antimykotika wie z. B. **Ketoconazol**, **Itraconazol** oder **Fluconazol**,
- Proteinase-Inhibitoren wie z. B. **Ritonavir**, **Indinavir**, **Nelfinavir** oder **Saquinavir**,
- dem Antidepressivum **Nefazodon**.

Grapefruitsaft hemmt den oxidativen Abbau von Nitrendipin. Die dadurch resultierende höhere Plasmakonzentration kann zu einer verstärkten Blutdrucksenkung führen.

8. Warnhinweis

Bayotensin akut enthält 29,7 Vol.-% Ethanol.

9. Wichtigste Inkompatibilitäten

Inkompatibilitäten sind bisher nicht bekannt.

10. Dosierung mit Einzel- und Tagesgaben

Soweit nicht anders verordnet, gelten folgende Dosierungsrichtlinien:

Richt-/Einzeldosis für Erwachsene:
 1 ml Lösung Bayotensin akut (1 Phiole)

Sollte die Blutdrucksenkung unzureichend sein, kann nach 30–60 Minuten der Inhalt einer weiteren Phiole (1 ml Lösung) verabreicht werden.

Bei kürzerem Abstand oder höherer Dosierung sind gefährdende Hypotonien nicht auszuschließen.

11. Art und Dauer der Anwendung

Der Inhalt einer Phiole Bayotensin akut wird in den Mund hinein ausgedrückt und sofort hinuntergeschluckt.

12. Notfallmaßnahmen, Symptome und Gegenmittel

a) Symptome der Intoxikation

Bei einer akuten Überdosierung/Vergiftung muss mit verstärktem Auftreten von Flush, Kopfschmerzen, Blutdruckabfall (mit Kreis-

laufkollaps), Herzfrequenzänderung (Tachykardie, Bradykardie) gerechnet werden.

b) Therapie von Intoxikationen

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 Detoxikation ist nicht erfolgversprechend (s. Punkt 13.3 Pharmakokinetik); Erfahrungen hiermit liegen nicht vor.

13. Pharmakologische und toxikologische Eigenschaften, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit, soweit diese Angaben für die therapeutische Verwendung erforderlich sind

13.1 Pharmakologische Eigenschaften

Als Calciumantagonist hemmt Nitrendipin 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.

13.2 Toxikologische Eigenschaften

Nach einmaliger oraler Applikation zeigte Nitrendipin bei Ratten und Kaninchen eine geringe Toxizität ($LD_{50} \geq 2500$ mg/kg KG), Hunde reagierten etwas empfindlicher ($LD_{50} > 100$ mg/kg KG).

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

Nitrendipin-Dosen bis zu 6,25 mg/kg KG p.o. — über ein Jahr verabreicht — wurden vom Hund ohne substanzbedingte Schädigung vertragen.

In reproduktionstoxikologischen Studien an Ratten wurden bis zu einer Dosis von 10 mg/kg KG p.o. keine schädigenden Wirkungen

Abb. 1a: Mittlerer Plasmaspiegel von Nitrendipin bei 24 Probanden nach einmaliger oraler Gabe von 1,25 mg, 2,5 mg bzw. 5 mg Bayotensin akut

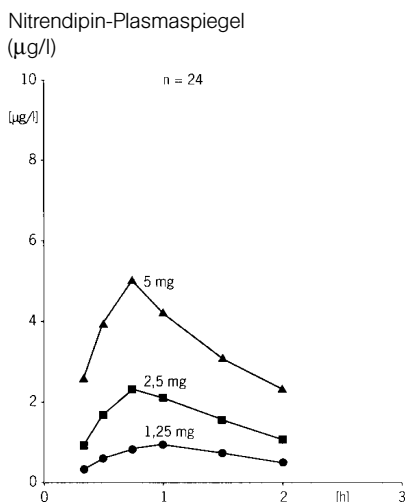
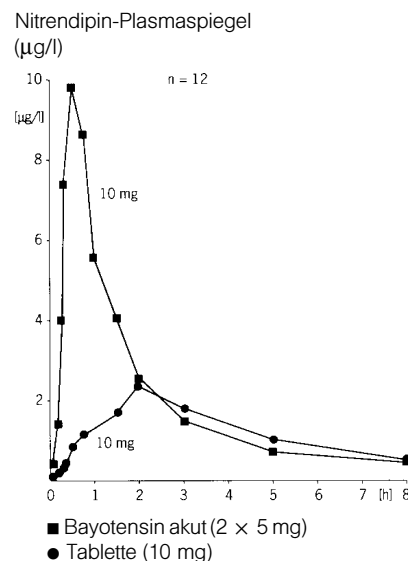


Abb. 1b: Bayotensin akut (■) vs. Tablette zu 10 mg (●) Mittlere Plasmaspiegel bei 12 Probanden



auf die Fertilität und die peri-/postnatale Entwicklung festgestellt. Nitrendipin wirkte bei Ratten und Kaninchen weder embryotoxisch noch teratogen.

Ergebnisse einer Embryotoxizitätsstudie an Affen zeigten, dass die deutlich maternaltoxische Dosis von 100 mg/kg KG Defekte im Bereich der Phalangen hervorrief.

Nitrendipin zeigte in breit angelegten Tests in vitro und in vivo keine mutagenen Eigenschaften.

Substanzspezifische toxische Effekte wurden somit in keiner Untersuchung beobachtet. Bei der für den Menschen empfohlenen täglichen Maximaldosierung von 10 mg Nitrendipin (= 2 x 5 mg/1 ml, d. h. 2 Phiole; entsprechend einer Dosis von etwa 0,1 bis 0,2 mg pro kg Körpergewicht) ist eine ausreichende therapeutische Breite gegeben.

13.3 Pharmakokinetik

Der Wirkstoff Nitrendipin wird nach oraler Gabe von Bayotensin akut rasch und nahezu vollständig resorbiert; die Resorptionsquote beträgt mehr als 77 %. Die maximalen Plasmaspiegel werden bereits 30–45 Minuten nach Gabe erreicht. Bei 24 Probanden, die 1 ml der Bayotensin akut-Lösung (entsprechend 5 mg Nitrendipin) erhalten hatten, wurden im Mittel maximale Plasmaspiegel von 5,5 µg/l erzielt. Nach 2 x 5 mg Lösung (= 10 mg/2 ml) fanden sich mittlere maximale Plasmaspiegel in Höhe von 11,6 µg/l.

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von 10 mg Nitrendipin (= 2 x 5 mg/1 ml, d. h., 2 Phiole) beträgt 10,4 Stunden. Die entsprechende Eliminationshalbwertszeit nach Verabreichung von 5 mg (= 1 Phiole Bayotensin akut) ist wegen zu niedriger Plasmakonzentrationen in der terminalen Eliminationsphase nicht mehr sicher bestimmbar.

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 Metaboliten zeigen keine pharmakodynamische Aktivität. Nitrendipin wird in Form seiner Metaboliten vorwiegend renal ausgeschieden (etwa 77 % einer oralen Dosis); der nicht renal zur Ausscheidung gelangende Teil wird mit den Fäzes ausgeschieden.

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

Nitrendipin wird zu 96–98 % an Plasmaeweiß (Albumin) gebunden und ist deshalb nicht dialysierbar. Das Verteilungsvolumen im „steady-state“ beträgt 5–9 l/kg Körpergewicht, so dass Hämo-perfusion oder Plasmapherese nicht erfolgversprechend sind.

Bei 12 Probanden wurde die relative Bioverfügbarkeit der Bayotensin akut-Lösung im Vergleich zur Tablettenform nach oraler Gabe bestimmt. Die Dosis betrug jeweils 10 mg. Der Verlauf der Plasmaspiegel ist der Abbildung zu entnehmen. Für die Lösung ergeben sich im Vergleich zu der Tablette deutlich höhere mittlere maximale Plasmaspiegel (11,6 bzw. 3,6 µg/l) zu früheren Zeiten nach der Gabe (32 Minuten bzw. ca. 2 Stunden). Die Fläche unter der Kurve (AUC) ist bei der Lösung im Vergleich zu der Tablette um durchschnittlich 40 % größer (21,9 bzw. 15,3 h x µg/l). Der größere AUC-Wert ist vor allem auf die schnellere Resorption der Lösung und einen deshalb verringerten „first-pass“-Effekt zurückzuführen. Siehe auch Abbildungen.

14. Sonstige Hinweise

Die Behandlung des hypertensiven Notfalls mit Bayotensin akut bedarf der ärztlichen Kontrolle.



Bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen und eingeschränkter Leberfunktion ist der Abbau des Wirkstoffes Nitrendipin verzögert, so dass mit einer länger anhaltenden und stärkeren Wirkung zu rechnen ist.

15. Dauer der Haltbarkeit

Bayotensin akut: 3 Jahre

Nach Entnahme der Phiolen aus der Folie beträgt die Haltbarkeit der Lösung in der Phiolen maximal 2 Stunden bei Tageslicht.

16. Besondere Lager- und Aufbewahrungshinweise

Phiolen vor Licht schützen!

Um die lichtempfindliche Wirkstofflösung von Bayotensin akut zu schützen, ist der Blister (=Folienverpackung) erst unmittelbar vor Gebrauch der Phiolen aus dem Umkarton zu entnehmen. Nach Entnahme der Phiolen aus der Folie beträgt die Haltbarkeit der Lösung (in der Phiolen) maximal 2 Stunden bei Tageslicht.

17. Darreichungsformen und Packungsgrößen

Originalpackungen mit 4 Phiolen Bayotensin akut à 1 ml zu 5 mg Nitrendipin

18. Stand der Information

September 2002

19. Name oder Firma und Anschrift des pharmazeutischen Unternehmers

Bayer Vital GmbH
D-51368 Leverkusen
Telefon: (02 14) 30-5 13 48
Telefax: (02 14) 30-5 15 98
E-mail-/Internet-Adresse:
gisela.hoey.gh@bayer-ag.de

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf