

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BAYPRESS **tablety**

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje 20 mg nitrendipinum
Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Popis přípravku: světle žluté tablety, na jedné straně půlící rýha a označení H/H, na druhé straně vyražen Bayer kříž.

Tabletu lze dělit na dvě stejné poloviny.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hypertenze.

4.2 Dávkování a způsob podání

Způsob podání

Perorální podání

Dávkování

Jestliže není předepsáno jinak, užívá se pro podávání dospělým pacientům následující dávkování: 1krát denně (ráno) 20 mg nitrendipinu (1 tableta Baypress) nebo 2krát denně (ráno a večer) 10 mg nitrendipinu (1/2 tablety Baypress).

Terapii je třeba stanovit individuálně - dle závažnosti onemocnění.

Pokud je nutné vyšší dávkování, je možné postupné zvyšování denní dávky až na 40 mg nitrendipinu/den (2 x 1 tabletu Baypress).

Délka léčby

Délku léčby stanoví ošetřující lékař.

Způsob podání

Tablety se většinou polykají celé, s malým množstvím tekutiny, po jídle. NESMÍ se zapíjet grapefruitovou

šťávou (viz. „*Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*“)!

Současné podávání s inhibitory cytochromu P450 3A4 (CYP 3A4) nebo CYP 3A4 induktory může vést k doporučení upravit dávku nitrendipinu nebo vůbec nitrendipin neužívat (viz. „*Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*“).

Chraňte tablety před světlem (viz. „*Zvláštní opatření pro uchování*“).

Doplňující informace pro zvláštní skupiny populace

Pacienti s poškozením jater

Nitrendipin se metabolizuje v játrech. Proto se doporučuje, aby pacienti s jaterní dysfunkcí začínali léčbu s nejnižší možnou dávkou (10 mg nitrendipinu = ½ tablety Baypress / den) při pečlivé kontrole klinické odpovědi, neboť účinek léčiva může být zesílen a prodloužen (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“, „*Farmakokinetické vlastnosti*“).

Pacienti s poškozením ledvin

Pacienti s poškozením ledvin nevyžadují zvláštní úpravu dávkování (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“, „*Farmakokinetické vlastnosti*“).

4.3 Kontraindikace

Podání přípravku Baypress tablety je kontraindikováno:

- u pacientů se známou přecitlivělostí na nitrendipin nebo na kteroukoli pomocnou látku (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“, „*Farmaceutické údaje*“),
- u pacientů s nestabilní anginou pectoris a během prvních 4 týdnů po akutním infarktu myokardu,
- během těhotenství a kojení (viz. „*Těhotenství a kojení*“).

Ze zkušenosti se strukturně podobným blokátorem vápníkových kanálů nifedipinem se předpokládá, že rifampicin pomocí enzymatické indukce urychluje metabolismus nitrendipinu, a tak nemusí být dosaženo účinných plazmatických hladin nitrendipinu. Proto je současné užívání rifampicinu kontraindikováno (viz. „*Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*“).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

U pacientů s těžkými poruchami jaterních funkcí mohou být účinky nitrendipinu zesíleny a prodlouženy. V takových případech musí být léčba zahájena nejnižší možnou dávkou (10 mg nitrendipinu = ½ tablety Baypress/den) a pacient musí být během léčby pečlivě monitorován (viz. „*Dávkování a způsob podání*“, „*Farmakodynamické vlastnosti*“).

Stejně jako u jiných vasokonstrikčních látek, se ve velmi vzácných případech může při užití tablet nitrendipinu s okamžitým uvolňováním vyskytnout angina pectoris (údaje ze spontánních hlášení), a to především na počátku léčby. Výsledky klinických studií potvrdily, že výskyt anginy pectoris není příliš častý.

Nitrendipin je metabolizován pomocí systému CYP 3A4. Proto léčivé přípravky, o nichž je známo, že inhibují nebo indukují tento enzymatický systém, mohou ovlivnit první průchod (first-pass) nebo clearanci nitrendipinu (viz. „*Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*“).

Léčivými přípravky, které inhibují systém CYP 3A4, a proto mohou mít za následek zvýšení plazmatické koncentrace nitrendipinu jsou například:

- makrolidová antibiotika (např. erytromycin),
- inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir),
- azolová antimykotika (např. ketokonazol),
- antidepresiva nefazodon a fluoxetin,
- quinupristin/dalfopristin,
- kyselina valproová,
- cimetidin a ranitidin.

Při současném podávání s těmito látkami se musí kontrolovat krevní tlak, a pokud je třeba, zvážit snížení dávky nitrendipinu (viz. „*Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce*“).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

4.5.1 Léčivé přípravky, které ovlivňují účinky nitrendipinu

Nitrendipin je metabolizován pomocí systému CYP 3A4, který je lokalizovaný ve střevní mukóze a v játrech. Léčivé látky, o kterých je známo, že buď inhibují, nebo indukují tento enzymatický systém, mohou pozměnit první průchod (first-pass efekt) nebo clearanci nitrendipinu.

Při současném podávání nitrendipinu s léčivými přípravky, které obsahují níže uvedené léčivé látky, je třeba vzít v úvahu, jak rozsah, tak i délku interakce:

Rifampicin

Ze zkušenosti se strukturně podobným blokátorem vápníkových kanálů nifedipinem se předpokládá, že rifampicin pomocí enzymatické indukce urychluje metabolismus nitrendipinu, a tak může při současném podávání s rifampicinem dojít ke snížení účinnosti nitrendipinu. Proto je současné užívání rifampicinu kontraindikováno (viz. „*Kontraindikace*“).

Po současném podání s níže uvedenými inhibitory systému CYP 3A4 musí být sledován krevní tlak a v případě potřeby, musí být zváženo i snížení dávky nitrendipinu (viz. „*Dávkování a způsob podání*“).

Makrolidová antibiotika (např. erytromycin)

Nebyly prováděny žádné interakční studie, které by hodnotily interakce mezi nitrendipinem a makrolidovými antibiotiky. O léčivých přípravcích, obsahujících látky z této skupiny, je známo, že inhibují CYP 3A4, který se podílí na metabolismu dalších léků. Proto nelze vyloučit potenciální účinek na zvýšení plazmatické koncentrace nitrendipinu při současném podávání nitrendipinu s makrolidovými antibiotiky (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

Ačkoli je Azitromycin svou strukturou skupině makrolidových antibiotik podobný, na CYP 3A4 inhibičně nepůsobí.

Inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)

Nebyly prováděny žádné podrobnější studie, které by hodnotily možné interakce mezi nitrendipinem a

běžnými inhibitory HIV proteázy. Léky tohoto typu byly popsány jako účinné inhibitory systému CYP 3A4. Proto nelze vyloučit možnost zvýšení plazmatických koncentrací nitrendipinu při současném podávání těchto proteázových inhibitorů (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

Azolová antimykotika (např. ketokonazol)

Podrobné interakční studie, které by hodnotily potenciální interakce mezi nitrendipinem a běžnými azolovými antimykotiky nebyly prováděny. O lécích tohoto druhu je známo, že inhibují systém CYP 3A4 a byly popsány různé interakce s jinými dihydropyridinovými blokátory vápníkových kanálů. Při současném perorálním podávání nitrendipinu není tudíž možno vyloučit podstatné zvýšení systémové biologické dostupnosti nitrendipinu v důsledku snížení metabolismu prvního průchodu (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

Nefazodon

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by zhodnotily potenciální interakce nitrendipinu s nefazodonem. Toto antidepressivní léčivo je silným inhibitorem CYP 3A4. Proto nemůže být vyloučen potenciální vzestup plazmatických koncentrací nitrendipinu v souvislosti se současným podáváním s nefazodonem (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

Fluoxetine

Je známo, že současné podání strukturně podobného dihydropyridinového blokátoru vápníkových kanálů nimodipinu s antidepressivem fluoxetinem vede k o 50% vyšší plazmatické koncentraci nimodipinu.

Expozice fluoxetinu byla výrazně snížena, jeho hlavní metabolit norfluoxetin však ovlivněn nebyl.

Proto není možné vyloučit potenciálně klinicky relevantní zvýšení plazmatické hladiny nitrendipinu po současném užití s fluoxetinem (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

Quinupristin/dalfopristin

Na základě zkušenosti se strukturně podobným blokátorem vápníkových kanálů nifedipinem, může současné podávání quinupristinu/dalfopristinu vést ke zvýšení plazmatických koncentrací nitrendipinu (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

Kyselina valproová

Nebyly provedeny žádné formální studie, které by hodnotily potenciální interakce mezi nitrendipinem a kyselinou valproovou. Protože podávání kyseliny valproové vedlo v důsledku enzymové inhibice ke zvyšování plazmatických koncentrací strukturně podobného blokátoru vápníkových kanálů nimodipinu, nelze vyloučit zvýšení plazmatických koncentrací nitrendipinu, a z toho vyplývající zvýšení jeho účinku (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

Cimetidin, ranitidin

Cimetidin a v menší míře i ranitidin mohou způsobit zvýšení plazmatických hladin nitrendipinu, a tím zesílit účinky nitrendipinu (viz. „*Zvláštní upozornění a opatření pro použití*“).

4.5.2 Další studie

Antiepileptika indukující systém CYP 3A4, např. fenytoin, fenobarbital, karbamazepin

Formální interakční studie, které by hodnotily potenciální interakce mezi nitrendipinem a těmito antikonvulzivami, nebyly provedeny. Fenytoin, fenobarbital a karbamazepin jsou však známými

potenciálními induktory systému CYP 3A4. Současné podávání těchto antikonvulziv a nitrendipinu může vést ke klinicky významnému snížení biologické dostupnosti nitrendipinu a následně i ke snížení jeho účinnosti. Jestliže se dávka nitrendipinu zvýší během současného podávání s fenytoinem, fenobarbitalem nebo karbamazepinem, mělo by se zvážit její snížení po přerušení užívání antikonvulziv.

4.5.3 Vliv nitrendipinu na jiné léčivé přípravky

Antihypertenziva

Nitrendipin může zesílit účinky na snížení krevního tlaku současně podávaných antihypertenziv:

- diuretik,
- beta-blokátorů,
- ACE inhibitorů,
- antagonistů receptorů angiotensinu typu 1 (AT1),
- dalších blokátorů vápníkových kanálů,
- alfa-adrenergických blokátorů,
- inhibitorů PDE-5,
- alfa-methylidopy.

Digoxin

Při současném užívání digoxinu je nutno počítat se zvýšenými plazmatickými hladinami digoxinu. Pacienti musí být monitorováni, zda se u nich neprojevují příznaky předávkování digoxinem, v případě nutnosti stanovením plasmatických hladin digoxinu a může být třeba snížit dávky glykosidů.

Myorelaxancia

Trvání a intenzita účinku myorelaxancií jako je pancuronium může být při léčbě nitrendipinem zvýšena.

4.5.4 Interakce s jídlem a pitím

Grapefruitová šťáva

Grapefruitová šťáva inhibuje systém CYP 3A4. Proto současné podání dihydropyridinového blokátoru vápníkových kanálů současně s grapefruitovou šťávou vede, následkem snížení metabolismu prvního průchodu nebo clearance, ke zvýšení plazmatických koncentrací.

Následkem toho může dojít k zesílení antihypertenzního účinku. Na základě zkušenosti se strukturálně podobným blokátorem vápníkových kanálů nisoldipinem, může tento efekt trvat alespoň 3 dny od posledního požití grapefruitové šťávy.

Proto je třeba se v průběhu léčby nitrendipinem vyvarovat požívání grapefruitů/grapefruitové šťávy (viz. „Dávkování a způsob podání“).

4.5.5 Interakce, které prokazatelně neexistují

Enalapril

Současné podávání nitrendipinu a enalaprilu nemá žádný účinek na farmakokinetiku nitrendipinu.

Midazolam

Při současném podávání nitrendipinu a midazolamu se neprojevily žádné potenciální vzájemné interakce.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Baypress je v průběhu těhotenství kontraindikován (viz. „*Kontraindikace*“).

Ve studiích prováděných na zvířatech vedly dávky nitrendipinu, které byly zřetelně toxické pro matku, k malformacím u mláďat.

Kojení

Baypress je v průběhu kojení kontraindikován (viz. „*Kontraindikace*“).

U potkanů proniká nitrendipin do mléka. Koncentrace v mateřském mléce odrážejí průběh plazmatických hladin. Nicméně údaje o farmakodynamickém efektu nitrendipinu na dítě nejsou známy.

Fertilita

V jednotlivých případech byly při in-vitro oplodnění v souvislosti s užíváním kalciových antagonistů zaznamenány reverzibilní biochemické změny hlaviček spermií, tyto změny mohou vést ke snížení funkčnosti spermií.

V případě mužů, u kterých se opakovaně nepodařilo oplodnění in-vitro a není možné najít jiné vysvětlení, je třeba zvážit kalciové antagonisty jako potenciální příčinu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Reakce na léčivý přípravek, které jsou, co se týče intenzity, ryze individuální, mohou narušit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. To platí zejména na začátku léčby, při zvýšení dávky a v kombinaci s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky (ADRs) založené na placebem kontrolovaných studiích s nitrendipinem rozříděných dle CIOMS III kategorií četnosti (údaje z klinických studií: nitrendipin n=824, placebo n=563, status: 27.9.2006) jsou uvedeny níže:

Nežádoucí účinky uvedené jako časté byly pozorovány s četností pod 3% kromě edému (6,2 %), bolesti hlavy (4,7%) a vasodilatace (3,0%).

Četnost nežádoucích účinků, hlášených při užívání přípravku Baypress, je uvedena v tabulce níže.

V každé skupině četnosti jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti. Četnost je definována jako:

časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$)

méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$).

Nežádoucí účinky hlášené pouze v postmarketingovém sledování, pro které nelze odhadnout frekvenci, jsou uvedeny pod označením „není známo“.

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté	Není známo
Poruchy imunitního systému		Alergická reakce zahrnující kožní reakce a alergický edém/angioedém	
Psychiatrické poruchy	Stavy úzkosti	Poruchy spánku	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Vertigo Migréna Točení hlavy Somnolence Hypestézie	
Poruchy oka		Poruchy vidění	
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus	
Srdeční poruchy	Palpitace	Angina pectoris Bolest na hrudi Tachykardie	
Cévní poruchy	Edém Vasodilatace	Hypotenze	
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe Krvácení z nosu	
Gastrointestinální poruchy	Flatulence	Gastrointestinální bolesti a bolest břicha Průjem Nauzea Zvracení Sucho v ústech Dyspepsie Zácpa Gastroenteritida	Hyperplazie dásní
Poruchy jater a žlučových cest		Přechodné zvýšení jaterních enzymů	
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		Myalgie	
Poruchy ledvin a močových cest		Polyurie	
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Pocit nevolnosti	Nespecifické bolesti	

Pro výčet reakcí, jejich synonym a přidružených stavů jsou použity nejvhodnější termíny podle databáze MedDRA. Termíny nežádoucích účinků jsou založeny na databázi MedDRA verze 12.

4.9 Předávkování

Příznaky

Při akutním předávkování/intoxikaci se ve zvýšené míře vyskytuje zarudnutí, bolest hlavy, snížení krevního tlaku (s kolapsem krevního oběhu) a změny tepové frekvence (tachykardie nebo bradykardie).

Léčba předávkování u lidí

Úvodní léčebné opatření, které by mělo být zváženo, je výplach žaludku s následnou instilací aktivního uhlí. Musí být monitorovány základní životní funkce. Pokud dojde k výraznému poklesu krevního tlaku, je indikován dopamin nebo noradrenalin. Je třeba věnovat pozornost možným nežádoucím účinkům katecholaminu (zvláště poruchám srdečního rytmu).

Při bradykardii je indikován (jako při předávkování nebo intoxikaci jinými blokátory vápníkových kanálů) atropin nebo orciprenalin.

Na základě zkušeností při intoxikacích jinými blokátory vápníkových kanálů nastane obvykle rychlé zlepšení příznaků po opakovaném intravenózním podání 10 ml glukonanu vápenatého nebo chloridu vápenatého 10% s následným infuzním podáním (pozor na hyperkalcémii). Katecholaminy byly v takových případech také účinné, avšak pouze ve vyšších dávkách. Následná léčba se musí řídit nejvýraznějšími příznaky.

Mimotožní detoxikace není slibná (viz. *Farmakokinetické vlastnosti*) a nejsou žádné zkušenosti s takovou léčbou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzivum

ATC kód: C08CA08

Mechanismus účinku

Nitrendipin je blokátor vápníkových kanálů typu 1,4-dihydropyridinu, který působí jako antihypertenzivum.

Stejně jako ostatní blokátory vápníkových kanálů inhibuje nitrendipin transmembranózní průtok iontů kalcia do buněk hladkého svalstva cév.

To vede k:

- ochraně před zvýšeným přítokem kalcia do buňky,
- inhibici myogenní kalcium-dependentní kontrakci cévního svalstva,
- snížení periferní cévní rezistence,
- snížení patologicky zvýšeného arteriálního krevního tlaku,
- mírný natriuretický účinek, zvláště na počátku léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a biologická dostupnost

Po perorálním podání tablet Baypress se léčivá látka nitrendipin rychle a téměř úplně vstřebává, míra absorpce je přibližně 88 %. Maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo za 1-3 hodiny po podání, průměrná maximální koncentrace je asi 6,1-19 mikrogramů/l.

Vzhledem k výraznému efektu prvního průchodu je systémová dostupnost nitrendipinu 20-30 %.

Distribuce

Nitrendipin je asi z 96-98 % vázán na plazmatickou bílkovinu (albumin) a není tedy dialyzovatelný. Distribuční objem v rovnovážném stavu je asi 5-9 l/kg tělesné hmotnosti, a tak není pravděpodobné, že by hemoperfuze nebo plazmaferéza byla účinná.

Metabolismus/Eliminace

Po perorálním podání prochází nitrendipin výrazným metabolismem prvního průchodu a je téměř zcela metabolizován oxidačními procesy v játrech. Metabolity jsou farmakodynamicky neúčinné. Méně než 0,1% perorální dávky se vyloučí nezměněno močí. Nitrendipin je ve formě svých metabolitů vylučován převážně ledvinami (asi 77% perorální dávky), zbytek se vylučuje žlučí a stolicí.

Konečný eliminační poločas nitrendipinu ve formě tablet je asi 8-12 hodin. Po dosažení rovnovážného stavu nebyla pozorována žádná akumulace léčivé látky ani jejích metabolitů.

Protože je nitrendipin vylučován převážně metabolickými pochody v játrech, musí se u pacientů s chronickým jaterním onemocněním předpokládat zvýšené plazmatické hodnoty. Nicméně u pacientů s poruchou renálních funkcí není třeba žádné zvláštní úpravy dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinická bezpečnostní data, získaná z konvenčních studií toxicity jednotlivé dávky, opakované dávky, genotoxicity a kancerogenity, neodhalila žádné speciální riziko pro člověka. V rámci studií reprodukční toxicity prováděných s potkany a králíky, nebylo prokázáno ani embryotoxické ani teratogenní působení nitrendipinu. U opic nitrendipin v dávce 100 mg/kg tělesné hmotnosti, toxické pro matku, způsobil změny skeletu, při dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti tyto změny však pozorovány nebyly.

Toxikologie

Akutní toxicita

Po podání jednorázových vysokých perorálních dávek potkanům a králíkům byl nitrendipin jen lehce toxický. U psů vykazoval nitrendipin po perorálním podání mírnou toxicitu. Po nitrožilním podání vykazuje nitrendipin zřetelnou toxicitu u všech testovaných druhů. Význačné rozdíly mezi perorální a nitrožilní cestou podání lze vysvětlit špatnou rozpustností nitrendipinu ve vodě. Předpokládá se, že při kontaktu se žaludeční šťávou dochází k vysrážení nitrendipinu (i když jsou roztoky nitrendipinu vysoce koncentrované).

Výsledky výzkumů pro akutní toxicitu po perorálním podání a po intravenózní aplikaci jsou shrnuty v následující tabulce:

Živočišný druh	Pohlaví	Cesta podání	LD₅₀ (mg/kg)	Rozptyl (p = 0.05)
Myš	♂	p.o.	2540	2223-2911
Potkan	♂	p.o.	>10 000	
Králík	♀	p.o.	cca 2500	
Pes	♂; ♀	p.o.	>100; >250	
Myš	♂	i.v.	39	35-44
Potkan	♂	i.v.	12,6	11,2 - 14,2
Králík	♂;♀	i.v.	cca 2,5	
Pes	♂;♀	i.v.	>2,5; >3,2	

Čtyřtýdenní subakutní toleranční studie

Potkani tolerovaly perorálně podané dávky do 100 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 4 týdnů bez známek poškození.

Psi obdrželi perorální dávky 1, 3 a 10 mg/kg tělesné hmotnosti jako roztok v želatinových tobolkách. Při klinických a patologických vyšetřeních zvířat se neprojeví žádné známky nesnášenlivosti. Histopatologická vyšetření vykazovala malé zjizvení papilárního svalu levé komory u 1 ze 4 zvířat ve skupině dostávající 10 mg nitrendipinu/kg. Tato změna není považována za primární toxické poškození, ale za následek nadměrné farmakodynamické aktivity. Vzhledem k reflexní adrenergní protireakci, typické odpovědi psů, pokud je u nich vyznačen pokles krevního tlaku následně po podání farmakodynamicky vysoce účinných dávek mnoha antihypertenziv, se u tohoto druhu vytvářejí nekrotické změny v oblasti endokardiální vrstvy levého srdce, která je zvláště citlivá na nedostatek kyslíku a dále v papilárním svalu. Popisovaný účinek tedy není ani primárně toxický, ani specifický pro nitrendipin.

Tříměsíční subchronická toleranční studie

V tříměsíční studii dostávali potkani denní dávky 30, 100 a 300 mg nitrendipinu/kg tělesné hmotnosti esofageální hadičkou. 300 mg/kg tělesné hmotnosti navodilo lehce zvýšenou spotřebu vody u obou pohlaví. Ve skupině s touto dávkou byly hodnoty močoviny v séru lehce zvýšené u samic. Histopatologicky nebyly pozorovány žádné známky poškození. V této studii bylo tolerováno u samic 300 mg/kg tělesné hmotnosti a u samic 100 mg/kg tělesné hmotnosti bez jakéhokoliv poškození.

Psi dostávali perorálně po dobu 3 měsíců dávky 1, 2,5 a 6,25 mg nitrendipinu/kg tělesné hmotnosti. Jediným patologickým nálezem v této studii byly změny intervalu ST pozorované na EKG u 2 z 6 zvířat ve skupině s vysokou dávkou. Změny na EKG jsou považovány za známky poruchy repolarizace způsobené zvýšenou farmakodynamickou účinností.

Studie u opic makak rhesus a paviánů s extrémně vysokými denními dávkami (320 a 480 mg/kg tělesné hmotnosti) vedly k poklesu sérového thyroxinu. Pokles hodnot T₄ způsobil zvýšení TSH, které vedlo k histopatologicky detekovatelným změnám ve smyslu TSH-stimulované thyroideální hyperaktivity. Při současném podávání substituční léčby T₃ k tomuto zvýšení TSH nedošlo. Žádné změny štítné žlázy nebyly u zvířat léčených tímto způsobem pozorovány.

Přímé toxické poškození epitelu štítné žlázy nebo poruchu hypotalamo-pituitární osy, způsobenou nitrendipinem, lze vyloučit. U více než 200 pacientů léčených dávkami až 40 mg nitrendipinu denně po dobu až 5 let nebyly shledány žádné změny parametrů funkce štítné žlázy. U těchto pacientů nebyla nalezena žádná známka jakékoli morfoloické změny štítné žlázy, která by byla navozena nitrendipinem.

Studie chronické toxicity

Potkani dostávaly v krmení dávky 100,500 a 2500 ppm, to odpovídá dávám až přibližně 125 mg/kg tělesné hmotnosti po dobu 2 let. Po dávce 125 mg/kg tělesné hmotnosti byla pozorována retardace růstu a snížení hemoglobinu a hematokritu. Zvýšené hladiny bilirubinu a cholesterolu po této dávce poukazují na možnost ovlivnění funkce jaterních buněk. Histopatologicky nebyly pozorovány žádné změny v jaterní tkáni. Rozšíření zona glomerulosa v kůře nadledvin bylo pozorováno po dávkách 125 mg/kg tělesné hmotnosti u potkaních samců a 25 mg/kg tělesné hmotnosti u potkaních samic. Změny v kůře nadledvin jsou považovány za následek indukce sekrece reninu-angiotensinu, způsobené snížením krevního tlaku nitrendipinem. Tato indukce vede ke stimulaci zona glomerulosa.

Psi tolerovali denní perorální dávku až 6,25 mg nitrendipinu/kg tělesné hmotnosti ve formě pevné látky v želatinových tobolkách po dobu 1 roku bez poruch způsobených touto látkou.

Mutagenita, teratogenita a embryotoxicita

Vyšetření plodnosti u potkanů

Reprodukční studie u potkanů nepřinesly žádný důkaz o poruše plodnosti nebo narušení intrauterinního nebo postnatálního vývoje mláďat. Plodnost F1 generace nebyla nitrendipinem nepříznivě ovlivněna.

Embryotoxické a teratogenní účinky

Vyšetřování teratogenních účinků nitrendipinu bylo prováděno u potkanů, králíků a opic. U potkanů a králíků nebyl nitrendipin ani embryotoxický, ani teratogenní. V pilotní studii u opic byl nitrendipin podáván v dávce toxické pro matku 100 mg/kg tělesné hmotnosti a způsobil teratogenní změny kostry. Po dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky.

Perinatální a postnatální vývoj potkanů

Pro sledování vlivu nitrendipinu na perinatální a postnatální vývoj byly potkanům podávány dávky 1, 3 a 10 mg nitrendipinu/kg tělesné hmotnosti. Perorální dávky do 10 mg/kg tělesné hmotnosti neměly žádný vliv na perinatální a postnatální vývoj mláďat.

Kancerogenita

Myším byly perorálně podávány dávky nitrendipinu až 100 mg/kg tělesné hmotnosti až po 21 měsíců. Nebyly nalezeny žádné známky jakéhokoliv potencionálně kancerogenního účinku nitrendipinu ani v této studii, ani ve výše uvedené dvouleté studii u potkanů.

Mutagenita

Pro posouzení možnosti potenciálního mutagenního účinku nitrendipinu byly prováděny: Salmonella mikrozomální test k detekci přímých mutagenních účinků, mikronukleus test u myší k výzkumu chromozomálních mutací a dominantní-letální test k detekci stadiově specifických účinků na spermiogenezi. Žádný z těchto testů nevedl ke zjištění mutagenních účinků nitrendipinu. Žádné mutagenní účinky nebyly prokázány ani v testech týkajících se neprogramované DNA syntézy (Unprogrammed DNA Synthesis [UDS]) ani v cytogenním testu na CHO buňkách.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Kukuřičný škrob, mikrokrytalická celulóza, povidon 25, natrium-lauryl-sulfát, magnesium-stearát.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25°C. Uchovávejte blistr v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a velikost balení

Červený PP-Al blistr, krabička.

Velikost balení: 20, 28, 50, 100 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Léčba hypertenze tabletami Baypress vyžaduje pravidelný lékařský dohled.

Uchovávejte mimo dosah a dohled dětí.

Přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Bayer Pharma AG, Berlín, Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

58/113/87-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

25.2.1987 / 9.9. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

18.1.2012