

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Baypress®

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Baypress® 10mg: Ένα δισκίο Baypress 10mg περιέχει 10mg nitrendipine

Baypress® 20mg: Ένα δισκίο Baypress 20mg περιέχει 20mg nitrendipine

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων βλ. παράγραφο 6.1

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκίο

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1. Θεραπευτικές ενδείξεις

Υπέρταση

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

4.2.1 Δοσολογία

Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τη βαρύτητα της νόσου σε κάθε περίπτωση ξεχωριστά.

Αν δεν έχει ορίσει αλλιώς ο ιατρός, εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές κατευθυντήριες γραμμές:

- ♦ 1 δισκίο νιτρενδιπίνης 10mg δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) ή
- ♦ 1 δισκίο νιτρενδιπίνης 20mg 1 φορά την ημέρα (πρωί).

Αν απαιτούνται υψηλότερες δόσεις, είναι δυνατή η σταδιακή αύξηση της ημερησίας δόσης σε 1 x 2 δισκία νιτρενδιπίνης 20mg, (το πολύ 40mg νιτρενδιπίνη συνολικά ημερησίως).

Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επομένως συνιστάται, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία να ξεκινούν τη θεραπεία με τη χαμηλότερη δυνατή δόση (5mg νιτρενδιπίνης = 1/2 δισκίο νιτρενδιπίνης 10mg /ημέρα), με προσεκτική παρακολούθηση της κλινικής ανταπόκρισης μιας και το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα του φαρμάκου μπορεί να είναι πιο έντονο και παρατεταμένο.

Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία

Σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία δεν απαιτείται ιδιαίτερη προσαρμογή της δοσολογίας.

4.2.2 Χορήγηση

Το δισκίο καταπίνεται κατά κανόνα ολόκληρο με λίγο υγρό (**OXI μαζί με χυμό grapefruit**) μετά τα γεύματα.

Ο θεράπων ιατρός θα καθορίσει τη διάρκεια της θεραπείας.

Η ευαίσθητη στο φως δραστική ουσία των δισκίων προστατεύεται από φύλλο αλουμινίου. Για αυτό το λόγο, τα δισκία θα πρέπει να αφαιρούνται από τη συσκευασία τους αμέσως πριν από τη χρήση.

4.3 Αντενδείξεις

Η νιτρενδιπίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται:

- σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στη νιτρενδιπίνη
- στη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας

Από την εμπείρα με τον ανταγωνιστή ασβεστίου νιφεδιπίνη, θα πρέπει να αναμένεται, ότι η ριφαμπικίνη επιταχύνει το μεταβολισμό της νιτρενδιπίνης λόγω ενζυμικής επαγωγής και επομένως πιθανόν να μην επιτυγχάνονται ικανοποιητικά επίπεδα νιτρενδιπίνης στο πλάσμα.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις & προφυλάξεις κατά τη χρήση

Σε ασθενείς με σοβαρή διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας, η επίδραση της νιτρενδιπίνης μπορεί να αυξηθεί και να παραταθεί.

Σ' αυτές τις περιπτώσεις, η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει με τη χαμηλότερη δυνατή δόση (5mg νιτρενδιπίνης = 1/2 δισκίο νιτρενδιπίνης 10mg/ημέρα) και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Τα δισκία 10mg περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα ανεκτικότητας στη γαλακτόζη, με ανεπάρκεια Lapp λακτάσης ή με σύνδρομο δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται μέσω του κυτοχρώματος P450 3A4, το οποίο βρίσκεται τόσο στον εντερικό βλεννογόνο όσο και στο ήπαρ. Φάρμακα που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν ή επάγουν αυτό το ενζυμικό σύστημα μπορούν να μεταβάλλουν την πρώτη δίοδο ή την κάθαρση της νιτρενδιπίνης.

Αναστολείς των β- υποδοχέων και/ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα

Η αντιυπερτασική δράση της νιτρενδιπίνης μπορεί να ενισχυθεί με αναστολείς των β- υποδοχέων και /ή άλλα αντιυπερτασικά φάρμακα.

α- αδρενεργικοί αποκλειστές

Σε ταυτόχρονη αγωγή με α- αδρενεργικούς αποκλειστές όπως η πραζοσίνη, έχουν παρατηρηθεί ορθοστατικές διαταραχές.

Διουρητικά

Ταυτόχρονη χορήγηση διουρητικών μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη νατριούρηση.

Μυοχαλαρωτικά

Η διάρκεια και η ένταση δράσης των μυοχαλαρωτικών όπως το πανκουρόνιο μπορεί να ενισχυθεί υπό τη θεραπεία με νιτρενδιπίνη.

Σιμετιδίνη, Ρανιτιδίνη

Η σιμετιδίνη, και σε μικρότερο βαθμό η ρανιτιδίνη, μπορούν να οδηγήσουν σε αύξηση των επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα και έτσι να ενισχύσουν το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Διγοξίνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και διγοξίνης μπορεί να προκαλέσει αύξηση των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα υπερδοσολογίας από διγοξίνη, εάν είναι απαραίτητο με προσδιορισμό των επιπέδων της διγοξίνης στο πλάσμα και ελάττωση της δόσης του γλυκοσίδη όσο χρειάζεται.

Ριφαμπικίνη

Η ριφαμπικίνη επάγει ισχυρά το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4. Μετά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη, η βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης όπως και άλλων διϋδροπυριδινικών ανταγωνιστών ασβεστίου, ελαττώνεται σημαντικά και αυτό έχει σαν συνέπεια τη μείωση της αποτελεσματικότητας της νιτρενδιπίνης.

Χυμός grapefruit

Ο χυμός του grapefruit αναστέλλει τον οξειδωτικό μεταβολισμό της νιτρενδιπίνης, έτσι ώστε η ταυτόχρονη λήψη χυμού grapefruit οδηγεί σε αύξηση των επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα και επομένως σε αυξημένο αντιυπερτασικό αποτέλεσμα.

Με βάση την εμπειρία με τον ανταγωνιστή ασβεστίου, νιφεδιπίνη, μετά από τακτική χρήση χυμού grapefruit, αυτό το αντιυπερτασικό αποτέλεσμα μπορεί να διαρκέσει τουλάχιστον 3 ημέρες μετά την τελευταία λήψη του χυμού grapefruit.

Θεωρητικώς δυνητικές αλληλεπιδράσεις

Φαινοτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζεπίνη

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης που να ερευνά το δυνητικό αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και σε αντισπασμωδικά. Παρ' όλ' αυτά η φαινοτοΐνη, η φαινοβαρβιτόνη και η καρβαμαζεπίνη είναι γνωστοί ως δυνητικοί επαγωγείς του κυτοχρώματος P4503A4. Επιπρόσθετα ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των αντισπασμωδικών και των φαρμάκων που σχετίζονται στενά δομικά με τη νιτρενδιπίνη, εμφανώς ελάττωσαν τη βιοδιαθεσιμότητά τους. Επομένως, μπορεί να αναμένεται μια κλινικά σχετιζόμενη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της νιτρενδιπίνης και συνεπώς μια μείωση στην αποτελεσματικότητα. Εάν η δόση της νιτρενδιπίνης αυξηθεί κατά τη συγχορήγηση με τη φαινοτοΐνη, τη φαινοβαρβιτόνη ή την καρβαμαζεπίνη, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια μείωση στη δόση της νιτρενδιπίνης όταν η θεραπεία με τα αντισπασμωδικά διακοπεί.

Dantrolene

Ο συνδυασμός αποκλειστών διαύλων ασβεστίου και dantrolene είναι δυνητικώς επικίνδυνος. Έχει περιγραφεί σε ζώα ότι μετά από έγχυση Dantrolene έχει προκληθεί κοιλιακή μαρμαρυγή.

Κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης που να ερευνά το δυνητικό αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και την κετοконаζόλη, την ιτρακοναζόλη και τη φλουκοναζόλη. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το κυτόχρωμα P 450 3A4, και ποικίλες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί για άλλους διϋδροπυριδινικούς ανταγωνιστές ασβεστίου. Επομένως όταν χορηγούνται από του στόματος μαζί με τη νιτρενδιπίνη, μια σημαντική αύξηση στην συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης, λόγω μειωμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά τη συγχορήγηση, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και, εάν είναι απαραίτητο, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια μείωση στη δόση της νιτρενδιπίνης.

Νεφαζοδόνη

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης για να διερευνηθεί η δυνητική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και τη νεφαζοδόνη. Αυτό το αντικαταθλιπτικό φάρμακο, έχει αναφερθεί να είναι ένας ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος P 450 3A4. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλεισθεί το δυνητικό μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με νεφαζοδόνη.

Βαλπροϊκό οξύ

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης για να διερευνηθεί η δυνητική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και το βαλπροϊκό οξύ. Μιας και το βαλπροϊκό οξύ έχει δείξει ότι αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα, του δομικά παρόμοιου αποκλειστή των διαύλων ασβεστίου, νιμοδιπίνη, λόγω ενζυμικής αναστολής, μια αύξηση των επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα και επομένως μια αύξηση στην αποτελεσματικότητα, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Ερυθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και τα παραπάνω μακρολίδια. Η ερυθρομυκίνη, τρολεανδρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη και ροξιθρομυκίνη είναι γνωστό ότι αναστέλλουν τον δια μέσω κυτοχρώματος P450 3A4 μεταβολισμό άλλων φαρμάκων. Επομένως το δυνητικό για μια αύξηση των επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση της με τα παραπάνω μακρολίδια (αντιβιοτικά) δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Amprenavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, saquinavir

Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για να διερευνηθεί η δυνητική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και στους αναστολείς πρωτεάσης. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας έχουν αναφερθεί να είναι ισχυροί αναστολείς του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως το δυνητικό για μια αύξηση επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα κατά τη συγχορήγηση με αυτούς τους αναστολείς πρωτεάσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Quinupristin / Dalfopristin

Με βάση την εμπειρία με τον ανταγωνιστή ασβεστίου, νιφεδιπίνη, η συγχορήγηση quinupristin/dalfopristin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα. Κατά τη συγχορήγηση αυτών των φαρμάκων, η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται και, εάν είναι απαραίτητο, μια μείωση στη δόση της νιτρενδιπίνης θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Αλληλεπιδράσεις που αποδείχθηκε ότι δεν υπάρχουν

Enalapril

Ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και enalapril δεν επηρεάζει τη φαρμακοκινητική της νιτρενδιπίνης

Midazolam

Ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και midazolam δεν εμφάνισε κανένα δυνητικό για αμοιβαία αλληλεπίδραση.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά τη κύηση

Η νιτρενδιπίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μελέτες σε ζώα, στις οποίες χρησιμοποιήθηκε καθαρά τοξική για τη μητέρα δόση νιτρενδιπίνης, έφεραν στο φως ενδείξεις διαμαρτίας στη διάπλαση.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Η νιτρενδιπίνη αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας. Στους αρουραίους η νιτρενδιπίνη διαπερνά το μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις στο γάλα αντανakλούν την πορεία στο επίπεδο του πλάσματος. Εντούτοις, δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων της νιτρενδιπίνης στα νεογνά.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Ως αποτέλεσμα αντίδρασης στη θεραπεία -που μπορεί να ποικίλλει σε ένταση από άτομο σε άτομο- είναι δυνατό να επηρεαστεί η ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Αυτό συμβαίνει ιδιαιτέρως κατά την έναρξη της θεραπείας, την αντικατάσταση με διαφορετικό προϊόν και σε συνδυασμό με το οινόπνευμα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες, αναφέρθηκαν οι παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα (status: 12.05.1997)

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	Baypress (n=802)	Placebo (=545)
Πολύ συχνές (≥ 10%) Νευρικό σύστημα:	Πονοκέφαλος	11.0	7.5
Συχνές (≥ 1% και <10%) Οργανισμός σα σύνολο:	Ασθένεια	3.4	0.9
Καρδιαγγειακό σύστημα:	Αίσθημα παλμών	1.6	0.2
	Αγγειοδιαστολή	3.7	0.9
Πεπτικό σύστημα:	Ναυτία	1.1	0.4
Μεταβολισμός & διατροφικές ανωμαλίες:	Οίδημα των σφυρών	5.0	1.5
Νευρικό σύστημα:	Ζάλη	3.2	2.6
Όχι συχνές (≥ 0.1% και <1%) Καρδιαγγειακό σύστημα:	Πόνος στο στήθος	0.4	0.4
	Υπόταση	0.4	0.2
	Ταχυκαρδία	0.7	0.2
Πεπτικό σύστημα:	Κοιλιακός πόνος	0.6	0.2
	Δυσκοιλιότητα	0.2	0
	Διάρροια	0.6	0.2
	Δυσπεψία	0.5	0.7
	Εμετός	0.5	0.2
Μυοσκελετικό σύστημα:	Μυαλγία	0.4	0

Νευρικό σύστημα:	Νευρικήτητα	0.7	0
	Τρόμος	0.1	0
	Ίλιγγος	0.9	0.4
Αναπνευστικό σύστημα:	Δύσπνοια	0.4	0.4
Δέρμα & δερματικοί σχηματισμοί:	Κνησμός	0.2	0
	Εξάνθημα	0.5	0.7
Ειδικά αισθητήρια:	Διαταραχές της όρασης	0.5	0
	Θολή όραση	0.1	0

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση όλες τις κλινικές μελέτες με τη νιτρενδιπίνη κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα (n=6720 ασθενείς, status: 21.4.97)

Συχνότητα

Ανεπιθύμητη Ενέργεια

Πολύ συχνές (≥ 10%)

Καρδιαγγειακό σύστημα:
Νευρικό σύστημα:

Αγγειοδιαστολή
Πονοκέφαλος

Συχνές (≥ 1% και <10%)

Οργανισμός σε σύνολο:
Καρδιαγγειακό σύστημα:
Πεπτικό σύστημα:
Μεταβολισμός & διατροφικές ανωμαλίες:
Νευρικό σύστημα:

Ασθένεια
Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Ναυτία
Οίδημα των σφυρών
Ζάλη

Όχι συχνές (≥ 0.1% και <1%)

Καρδιαγγειακό σύστημα:

Πεπτικό σύστημα:

Μυοσκελετικό σύστημα:
Νευρικό σύστημα:

Αναπνευστικό σύστημα:
Δέρμα & δερματικοί σχηματισμοί:
Ειδικά αισθητήρια:

Ουρογεννητικό σύστημα:

Στηθάγχη, πόνος στο στήθος, υπόταση
Κοιλιακός πόνος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, έμετος
Μυαλγία
Νευρικήτητα, παραισθησία, τρόμος, ίλιγγος
Δύσπνοια
Κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
Διαταραχές της όρασης, θολή όραση
Συχνουρία
Πολυουρία

Σπάνιες (≥ 0.01% και < 0.1%)

Πεπτικό σύστημα:

Μεμονωμένες αυξήσεις
ηπατικών ενζύμων

Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση απροσδόκητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών με τη νιτρενδιπίνη κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα υπολογισμένες με βάση την έκθεση των ασθενών (n=462 αναφορές, status: 15.04.97)

Πολύ σπάνιες ≤0,01%

Πεπτικό σύστημα:
Δέρμα & δερματικοί σχηματισμοί:
Αίμα και Λεμφικό σύστημα:

Υπερπλασία ούλων
Γυναικομαστία
Λευκοπενία, ακοκκιοκυττάρωση

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα υπερδοσολογίας/τοξικότητας

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας/ τοξικότητας θα πρέπει να αναμένονται συμπτώματα όπως έξαψη, πονοκέφαλος, πτώση της αρτηριακής πίεσης και μεταβολή της καρδιακής συχνότητας (ταχυκαρδία ή βραδυκαρδία).

Θεραπεία υπερδοσολογίας/τοξικότητας

Το πρώτο θεραπευτικό μέτρο θα πρέπει να θεωρηθεί η πλύση στομάχου, την οποία πρέπει να ακολουθήσει χορήγηση φυτικού άνθρακα. Θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ζωτικές λειτουργίες. Αν υπάρξει πολύ μεγάλη πτώση της αρτηριακής πίεσης συνιστάται η χορήγηση ντοπαμίνης ή νοραδρεναλίνης. Θα πρέπει να δοθεί προσοχή σε πιθανές παρενέργειες της κατεχολαμίνης (ειδικά σε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού).

Αν παρουσιασθεί βραδυκαρδία, όπως συνηθίζεται στις περιπτώσεις υπερδοσολογίας ή τοξίκωσης με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου, συνιστάται ατροπίνη ή ορσιπρεναλίνη.

Με βάση την εμπειρία τοξικότητας με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου, επανειλημμένες ενδοφλέβιες χορηγήσεις calcium gluconate όγκου 10ml ή calcium chloride 10%, ακολουθούμενες από έγχυση διαλύματος (προσοχή στην υπερασβεστιαμία) έχουν ως αποτέλεσμα τη γρήγορη βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι κατεχολαμίνες κατά καιρούς, έχουν φανεί αποτελεσματικές σε τέτοιες περιπτώσεις, μόνο σε μεγάλες δόσεις. Η επακόλουθη θεραπεία θα πρέπει να κατευθύνεται από τα προεξάρχοντα συμπτώματα.

Η εξωσωματική αποτοξίκωση δεν είναι πολύ ελπιδοφόρα (βλ. παράγραφο 5.2) και δεν υπάρχει εμπειρία σε αυτού του είδους τη θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Κωδικός ATC: C08CA08

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία

Η νιτρενδιπίνη, η δραστική ουσία των δισκίων Baypress, είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου του τύπου 1,4- διϋδροπυριδινών, που δρα ως αντιϋπερτασικό.

Ως αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, η νιτρενδιπίνη αναστέλει την διαμεμβρανική είσοδο ιόντων ασβεστίου στα κύτταρα των λείων μυϊκών ινών των αγγείων.

Αυτό επιφέρει τα κάτωθι αποτελέσματα:

- Προστασία από αυξημένη εισροή ασβεστίου στα κύτταρα
- Αναστολή της μυογενητικής συστολής των εξαρτώμενων από ασβέστιο λείων μυϊκών ινών των αγγείων.
- Ελάττωση της περιφερικής αντιστάσεως-
- Μείωση της παθολογικά αυξημένης αρτηριακής πίεσης
- Μία ήπια νατριουρητική επίδραση, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση δισκίων νιτρενδιπίνης, η δραστική ουσία νιτρενδιπίνη, απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως. Ο ρυθμός απορρόφησης είναι περίπου 88%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 1 με 3 ώρες μετά τη χορήγηση, με μέσο όρο

μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα 4.7 µg/l (νιτρενδιπίνη δισκία 10mg) και 6.1-19 µg/l (νιτρενδιπίνη δισκία 20mg) αντίστοιχα.

Εξαιτίας του σημαντικού φαινομένου πρώτης διόδου, η συστηματική διαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης είναι 20-30%.

Κατανομή

Η νιτρενδιπίνη δεσμεύεται από τις πρωτεΐνες του πλάσματος (λευκωματίνη) σε ποσοστό 96-98%. Κατά συνέπεια, το φάρμακο δεν κατανέμεται με διαπίδυση. Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 5-9 l/kg βάρους σώματος, οπότε η αιμοδιήθηση ή η πλάσμαφαίρεση δεν είναι αποτελεσματικές.

Μεταβολισμός/ απομάκρυνση

Μετά τη χορήγηση από το στόμα, η νιτρενδιπίνη υπόκειται σε έντονο μεταβολισμό πρώτης διόδου και μεταβολίζεται σχεδόν πλήρως με οξειδωτική διαδικασία στο ήπαρ. Οι μεταβολίτες είναι φαρμακοδυναμικά αδρανείς. Λιγότερο από το 0.1% δόσης χορηγούμενης από το στόμα απεκκρίνεται ως αναλλοίωτη νιτρενδιπίνη στα ούρα. Η νιτρενδιπίνη, σε μορφή μεταβολιτών, απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών (περίπου 77% δόσεως από το στόμα). Η ποσότητα που δεν απεκκρίνεται μέσω των νεφρών, αποβάλλεται μέσω των χοληφόρων στα κόπρανα.

Η τελική ημιπερίοδος ζωής της νιτρενδιπίνης είναι για τα δισκία 10-22 ώρες. Μετά την επίτευξη σταθεροποιημένης κατάστασης, δεν έχει αναφερθεί καμία συσσώρευση ούτε για τη δραστική ουσία ούτε για τους μεταβολίτες.

Η νιτρενδιπίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω μεταβολικής διαδικασίας στο ήπαρ και ως εκ τούτου θα πρέπει να αναμένονται αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις του ήπατος. Εντούτοις, δεν είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

5.3.1. Τοξικότητα

Οξεία τοξικότητα

Μετά από εφάπαξ χορήγηση υψηλών δόσεων από το στόμα, βρέθηκε ότι η νιτρενδιπίνη είναι ελαφρώς τοξική μόνο στους αρουραίους και στα κουνέλια. Στους σκύλους η από του στόματος χορηγούμενη νιτρενδιπίνη βρέθηκε μετρίως τοξική. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση, η νιτρενδιπίνη βρέθηκε καθαρά τοξική σε όλα τα είδη ζώων τα οποία ελέγχθηκαν. Οι σημαντικές διαφορές, που σημειώθηκαν ανάμεσα στην από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση, μπορούν να εξηγηθούν από τη μικρή διαλυτότητα της νιτρενδιπίνης στο νερό. Πρέπει να υποτεθεί, ότι η νιτρενδιπίνη υφίσταται καθίζηση από διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης, όταν τα διαλύματα αυτά έρχονται σε επαφή με το γαστρικό υγρό.

Τα αποτελέσματα ερευνών για την οξεία τοξικότητα μετά την από του στόματος και την ενδοφλέβια χορήγηση συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

Είδος	Οδός χορήγησης	LD ₅₀ (mg/kg)	Όρια εμπιστοσύνης (ρ=0.05)
Ποντίκι	από το στόμα	2540	2223-2911
Αρουραίος	από το στόμα	>10000	
Κουνέλι	από το στόμα	ca.2500	

Σκύλος	από το στόμα	>100, >250	
Ποντικός	ενδοφλεβίως	39	35-44
Αρουραίος	ενδοφλεβίως	12.6	11.2-14.2
Κουνέλι	ενδοφλεβίως	ca. 2.5	
Σκύλος	ενδοφλεβίως	>2.5, >3.2	

Μελέτες 4 εβδομάδων για υποξεία ανεκτικότητα

Δόσεις μέχρι και 100mg/kg βάρους σώματος χορηγούμενες από το στόμα για 4 εβδομάδες σε αρουραίους ήταν καλά ανεκτές χωρίς ένδειξη ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σκύλοι έλαβαν δόσεις από το στόμα 1,3 και 10mg/kg βάρους σώματος ως διάλυμα σε κάψουλες ζελατίνης. Οι κλινικές και παθολογοανατομικές εξετάσεις δεν έδειξαν ενδείξεις μη ανοχής. Οι ιστοπαθολογικές εξετάσεις έδειξαν μικρές αλλοιώσεις στους θηλοειδείς μύες της αριστερής κοιλίας σε 1 από τα 4 ζώα της ομάδας των 10mg. Αυτή η αλλοίωση θεωρήθηκε αποτέλεσμα εκτεταμένης φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας και όχι πρωταρχικής τοξικής βλάβης.

Μια τυπική αντίδραση, που παρατηρείται σε σκύλους, είναι η πρόκληση σημαντικής πτώσης της πίεσης μετά από χορήγηση φαρμακοδυναμικά πολύ ισχυρών δόσεων πολλών αντιυπερτασικών, εξ' αιτίας της αντανακλαστικής αδρεναλινικής αντίδρασης, και η εμφάνιση νεκρογενών μεταβολών στην περιοχή της ενδοκαρδιακής στοιβάδας της αριστερής κοιλίας (η οποία είναι ιδιαιτέρως ευαίσθητη στην έλλειψη οξυγόνου) καθώς και στον θυλοειδή μύ. Το φαινόμενο που περιγράφηκε, δεν είναι επομένως πρωταρχικά τοξικό ούτε αφορά ειδικά τη νιτρενδιπίνη.

Μελέτες 3 μηνών για υποχρόνια ανεκτικότητα

Σε μια μελέτη 3 μηνών, αρουραίοι έλαβαν ημερήσιες δόσεις 30, 100 και 300mg νιτρενδιπίνης/kg βάρους σώματος με οισοφαγικό σωλήνα. Η δόση των 300mg/kg βάρους σώματος προκάλεσε μια ελαφριά αύξηση της κατανάλωσης νερού και στα δύο φύλα. Σ' αυτή τη δοσολογική ομάδα οι τιμές της ουρίας του ορού ήταν ελαφρά αυξημένες στα θηλυκά ζώα. Ιστοπαθολογικά δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης. Στη μελέτη αυτή δόσεις 300mg/kg βάρους σώματος έγιναν ανεκτές από τα αρσενικά ζώα και δόσεις 100mg/kg βάρους σώματος από τα θηλυκά ζώα χωρίς καμία βλάβη.

Σκύλοι θεραπεύτηκαν από το στόμα για τρεις μήνες με δόσεις νιτρενδιπίνης 1, 2.5 και 6.25mg nitrendipine/kg βάρους σώματος. Το μόνο παθολογικό εύρημα στη μελέτη αυτή ήταν η μετατόπιση του διαστήματος -ST στο ΗΚΓ σε 2 από τα 6 ζώα της υψηλής δοσολογική ομάδας. Οι μεταβολές στο ΗΚΓ θεωρήθηκαν ως διαταραχές της επαναπόλωσης, οι οποίες προκλήθηκαν από αυξημένη φαρμακοδυναμική δραστηριότητα.

Μελέτες σε πιθήκους Rhesus και σε μπαμπούνους με εξαιρετικά υψηλές δόσεις (320 και 480mg/kg βάρους σώματος) οδήγησαν σε πτώση της θυροξίνης του ορού. Η πτώση των επιπέδων της T₄ προκάλεσε αύξηση στην TSH, που οδήγησε σε ιστοπαθολογικά ανιχνεύσιμες μεταβολές με την έννοια της TSH-εξαρτώμενης αυξημένης δραστηριότητας του θυρεοειδούς. Με ταυτόχρονη χορήγηση της T₃ ως θεραπεία υποκατάστασης, δεν υπήρξε αύξηση της TSH. Καμία μεταβολή στο θυρεοειδή δεν παρουσιάστηκε στα ζώα, που θεραπεύτηκαν με τον τρόπο αυτό.

Απ' ευθείας τοξική βλάβη στο επιθύλιο του θυρεοειδούς, ή η διατάραξη του άξονα του υποθαλάμου της υπόφυσης, που να προκαλείται από τη nitrendipine, μπορεί να αποκλειστεί. Σε περισσότερους από 200 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε νιτρενδιπίνη σε δόσεις έως και 40mg για περίοδο έως 5 χρόνια δεν παρουσιάστηκε μεταβολή στις παραμέτρους λειτουργίας του θυρεοειδούς. Δεν έχει βρεθεί σε ασθενείς κανένα στοιχείο μορφολογικής μεταβολής του θυρεοειδούς, που να

προκαλείται από τη νιτρενδιπίνη.

Έρευνες χρονίας ανεκτικότητας

Χορηγήθηκαν σε αρουραίους δόσεις 100, 500 και 2500ppm νιτρενδιπίνης με την τροφή τους, που αντιστοιχούν σε δόσεις σχεδόν μέχρι 125mg/kg βάρους σώματος για περίοδο 2 ετών. Μετά από χορήγηση δόσης 125mg/kg βάρους σώματος παρατηρήθηκε καθυστερημένη ανάπτυξη και μείωση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.

Τα αυξημένα επίπεδα της χολερυθρίνης και της χοληστερόλης που σημειώθηκαν μετά από χορήγηση αυτής της δόσης υποδεικνύουν επίδραση στη λειτουργία των ηπατικών κυττάρων. Ιστοπαθολογικά δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στον ηπατικό ιστό. Μετά από δόσεις 125mg/kg βάρους σώματος σε αρσενικούς αρουραίους και 25mg/kg βάρους σώματος σε θηλυκούς, παρατηρήθηκε μία διεύρυνση των εσπειραμένων στο φλοιό των επινεφριδίων. Οι μεταβολές στο φλοιό των επινεφριδίων θεωρούνται συνέπειες της επαγωγής του συστήματος ρενίνη/αγγειοτασίνης, λόγω της πτώσης της αρτηριακής πίεσης, που προκαλεί η νιτρενδιπίνη. Αυτή η επαγωγή στη συνέχεια προκαλεί τη διέγερση της σπειρωματικής ζώνης.

Χορήγηση ημερήσιων δόσεων από το στόμα έως 6,25mg νιτρενδιπίνης/kg βάρους σώματος ως στερεά ουσία σε κάψουλες ζελατίνης για 1 χρόνο ήταν ανεκτές από σκύλους χωρίς να συμβούν μεταβολές, που να σχετίζονται με την ουσία.

5.3.2. Μεταλλαξιγένεση, Τερατογένεση και Εμβρυοτοξικότητα

Έρευνα γονιμότητας σε αρουραίους

Μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους δεν έδωσαν ενδείξεις επηρεασμού της γονιμότητας ή επηρεασμού της ανάπτυξης των νεογνών ενδομητρίως ή μετά τη γέννηση.

Η γονιμότητα της πρώτης γενιάς (F1) δεν επηρεάστηκε αρνητικά από τη νιτρενδιπίνη.

Εμβρυοτοξικές ή τερατογενείς επιδράσεις

Δοκιμασίες για τερατογενείς επιδράσεις της νιτρενδιπίνης έγιναν σε αρουραίους, κουνέλια και πιθήκους. Στους αρουραίους και στα κουνέλια η νιτρενδιπίνη δεν ήταν ούτε εμβρυοτοξική ούτε τερατογενής. Σε πιλοτική μελέτη σε πιθήκους, χορηγήθηκε νιτρενδιπίνη σε τοξική για τη μητέρα δόση 100mg/kg και προκάλεσε τερατογενείς σκελετικές μεταβολές. Μετά από δόση 30mg/kg βάρους σώματος δεν παρατηρήθηκε καμία τερατογενής επίδραση.

Περιγεννητικές και μετά τη γέννηση επιδράσεις

Για να μελετηθεί η επίδραση της νιτρενδιπίνης στη περιγεννητική και μετά τη γέννηση ανάπτυξη, αρουραίοι θεραπεύτηκαν με δόσεις νιτρενδιπίνης 1,3 και 10mg/kg βάρους σώματος. Δόσεις από το στόμα έως και 10mg/kg βάρους σώματος δεν είχαν καμία επίδραση στην περιγεννητική και στην μετά τη γέννηση ανάπτυξη των νεογνών.

Καρκινογένεση

Ποντικοί έλαβαν δόσεις νιτρενδιπίνης έως περίπου 100mg/kg βάρους σώματος από το στόμα για περίοδο έως 21 μήνες. Δεν βρέθηκαν ενδείξεις καρκινογενετικού δυναμικού της nitrendipine, ούτε κατά τη μελέτη ούτε κατά την πιο πάνω αναφερόμενη μελέτη 2 ετών σε αρουραίους.

Μεταλλαξιγένεση

Για να ερευνηθούν οι πιθανότητες μεταλλαξιογόνου δυναμικού της νιτρενδιπίνης έγιναν δοκιμασίες σαλμονέλλας/μικροσωματίων για τη διερεύνηση πιθανής εστιακής μετάλλαξης, δοκιμασία μικροπυρήνων σε ποντίκια για τη διερεύνηση χρωμοσωματικών μεταλλάξεων, και η δοκιμασία dominant-lethal test για τη διερεύνηση ειδικών επιπτώσεων κατά το στάδιο της σπερματογένεσης. Καμία από αυτές τις δοκιμασίες δεν έδειξε μεταλλαξιογόνες επιδράσεις της νιτρενδιπίνης. Επιπλέον, καμία ανησυχητική επίδραση δεν βρέθηκε στις δοκιμασίες, που αφορούν απρογραμμάτιστη σύνθεση DNA (UDS) ή στις δοκιμασίες κυτταρογέννησης σε κύτταρα CHO.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Maize starch, cellulose microcrystalline, lactose monohydrate (μόνο για τα δισκία των 10mg), polyvidone, sodium lauryl sulfate, magnesium stearate, iron oxide red (E172) (μόνο για τα δισκία 10mg).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν γνωστές ασυμβατότητες μέχρι σήμερα

6.3 Διάρκεια ζωής

60 μήνες

6.4 Ειδικές προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Η δραστική ουσία είναι ευαίσθητη στο φως.

Γι' αυτό το λόγο, τα δισκία πρέπει να αφαιρούνται από τη συσκευασία αμέσως πριν τη χορήγηση.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Baypress tablets - BT x 30 δισκία.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

Το φάρμακο δεν θα πρέπει να χορηγείται μετά την ημερομηνία λήξης του.

Η θεραπεία με Baypress 10 και Baypress 20 απαιτεί τακτική ιατρική παρακολούθηση.

Φυλάσσετε το φάρμακο μακριά από τα παιδιά.

Σε περίπτωση φαρμακευτικών δηλητηριάσεων επικοινωνήστε με το:

ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ (Τηλ: 210 77 93 777, Αθήνα).

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ,

Σωρού 18-20

151 25 Μαρούσι, Αθήνα

Τηλ.: 210 6187500

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Baypress 10 mg 39179/24.10.96

Baypress 20 mg 39180/24.10.96

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

24.10.96

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2009