

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. **DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

CLIVOTEN 2,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

CLIVOTEN 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. **COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

CLIVOTEN 2,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo:

Isradipina 2,5 mg

CLIVOTEN 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Una capsula rigida a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo:

Isradipina 5 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. **FORMA FARMACEUTICA**

Capsule rigide a rilascio prolungato.

4. **INFORMAZIONI CLINICHE**

4.1 **Indicazioni terapeutiche**

Iperensione arteriosa.

4.2 **Posologia e modo di somministrazione**

La posologia raccomandata è di una capsula rigida a rilascio prolungato da 5 mg una volta al giorno.

Le capsule devono essere deglutite intere.

In caso di risposta non soddisfacente dopo 4 settimane di trattamento con una capsula rigida a rilascio prolungato da 5 mg una volta al giorno, si consiglia di associare un altro farmaco antiipertensivo (preferibilmente un diuretico tiazidico, un ACE inibitore o un betabloccante).

CLIVOTEN può anche essere aggiunto ad un trattamento antiipertensivo preesistente.

In caso di somministrazione concomitante di cimetidina, la dose di CLIVOTEN dovrebbe essere ridotta del 50% (vedere sezione 4.5).

Pazienti anziani o con alterazioni della funzione epatica o renale.

In soggetti anziani o in caso di alterazioni della funzione epatica o renale può essere opportuno avviare il trattamento con una capsula rigida a rilascio prolungato da 2,5 mg una volta al giorno.

I pazienti al di sopra dei 65 anni e i pazienti con alterazioni a livello epatico possono presentare concentrazioni plasmatiche elevate di isradipina.

Popolazione pediatrica

Non sono stati eseguiti studi clinici con calcioantagonisti nei bambini. Nonostante siano disponibili alcuni dati retrospettivi nella popolazione pediatrica, CLIVOTEN non è raccomandato in questi pazienti.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ad altri calcio antagonisti diidropiridinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Angina pectoris instabile.

Infarto del miocardio acuto o nel corso del mese precedente.

Stenosi aortica.

Insufficienza cardiaca non compensata.

Shock cardiogeno.

Gravidanza e allattamento.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Utilizzare con estrema cautela in pazienti con scompenso cardiaco congestizio (specialmente in terapia di combinazione con i betabloccanti) o compromissione renale.

E' possibile un'esacerbazione dell'angina all'inizio del trattamento e nel corso dell'incremento del dosaggio.

Isradipina, come altri dilatatori arteriolarari, può in casi rari far precipitare uno stato ipotensivo che, in soggetti sensibili, potrebbe indurre una ischemia miocardica.

Usare con cautela nei soggetti ipotensi.

Particolare cautela è necessaria nel trattamento di pazienti con sindrome del nodo del seno accertata o presunta, non portatori di pacemaker.

L'impiego di farmaci diidropiridinici in pazienti con stenosi aortica serrata richiede estrema cautela.

Reazioni cutanee persistenti indotte dai calcioantagonisti sono progredite, in alcuni casi, fino ad una dermatite esfoliativa o ad un eritema multiforme. Pertanto, in queste situazioni, interrompere la terapia.

Nei soggetti con disfunzione renale o epatica e negli anziani si raccomanda un'attenta individualizzazione della dose.

Monitorare la funzionalità epatica nel corso delle prime tre settimane di trattamento.

Usare con cautela in pazienti con ipermotilità gastrointestinale e ostruzione gastrointestinale.

Può comparire angina pectoris prevalentemente in pazienti con patologia coronarica preesistente. In pazienti con angina pectoris preesistente, la frequenza, durata e gravità di attacchi di angina può aumentare in seguito ad incrementi rapidi dei dosaggi o all'inizio del trattamento.

In caso di eventi da ipersensibilità, CLIVOTEN deve essere interrotto.

La somministrazione concomitante di rifampicina o di altri farmaci induttori enzimatici deve essere evitata (vedere paragrafo 4.5).

La somministrazione concomitante con anticoagulanti richiede particolare cautela.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Interazioni da uso concomitante non raccomandato

Effetti di altri farmaci/sistemi enzimatici su isradipina

Farmaci anticonvulsivanti

La somministrazione concomitante di rifampicina riduce notevolmente le concentrazioni plasmatiche di isradipina.

Pertanto deve essere evitata la somministrazione concomitante con rifampicina o con altri farmaci induttori enzimatici (ad es. antiepilettici come carbamazepina e fenobarbital) .

Sulla base di dati disponibili e di rischi noti conseguenti alla concomitante somministrazione di fenitoina con calcioantagonisti, la somministrazione concomitante di fenitoina deve essere evitata.

Interazioni da considerare

Farmaci antimicrobici

Sono stati segnalati aumenti dei livelli plasmatici, potenziamento dell'attività farmacologica ed effetti indesiderati (edema periferico) durante la somministrazione contemporanea di diidropiridinici ed inibitori del citocromo P450 3A. La rilevanza di tali interazioni è minima, ma deve essere adottata cautela in caso di somministrazione contemporanea di CLIVOTEN e di forti inibitori del citocromo CYP3A come gli antibiotici macrolidi (es.: eritromicina, claritromicina, troleandomicina), inibitori della proteasi HIV (es.: ritonavir, indinavir, nelfinavir) o inibitore della trascrittasi inversa (es.: delavirdina) ed antimicotici azolinici (es.: ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo).

Farmaci antiipertensivi

Come con tutti gli antiipertensivi, il trattamento concomitante con baclofene per via orale può ulteriormente accentuare un possibile calo pressorio. Può essere quindi necessario monitorare la pressione arteriosa ed aggiustare il dosaggio dell'antiipertensivo conseguentemente.

Cimetidina

La somministrazione concomitante di cimetidina incrementa la biodisponibilità di isradipina di circa il 50% (vedere paragrafo 4.2).

FANS

La concentrazione plasma al picco dell'isradipina aumenta di circa il 20% in caso di somministrazione contemporanea di diclofenac, ma ciò non è da considerarsi clinicamente significativo, poiché l'esposizione allo stato stazionario rimane invariata.

La farmacinetica di isradipina non è alterata dalla somministrazione concomitante di digossina, propranololo, warfarin, idroclorotiazide o ciclosporina.

Effetti di isradipina su altri farmaci/sistemi enzimatici

Isradipina non sembra inibire in modo clinicamente significativo gli enzimi del citocromo P450, in particolare CYP3A4.

Isradipina non influenza la farmacocinetica di digossina, warfarin, idroclorotiazide, diclofenac, teofillina, triazolam o ciclosporina, ma induce un piccolo aumento nella biodisponibilità (AUC) del propranololo. La rilevanza clinica di ciò non è nota.

La somministrazione contemporanea di isradipina con amiodarone deve essere evitata in soggetti con sindrome del nodo del seno e blocco atrioventricolare parziale.

Ciò in quanto può insorgere un ulteriore rallentamento del ritmo sinusale o peggioramento del blocco atrioventricolare.

Sono stati segnalati casi di grave ipertensione con uso concomitante di un betabloccante e di un calcio-antagonista durante anestesia con fentanil.

Interazioni con il cibo

L'assunzione concomitante di succo di pompelmo può aumentare la biodisponibilità di isradipina.

4.6 Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

Le informazioni sull'uso di CLIVOTEN in gravidanza sono limitate. Dati su un limitato numero di donne incinte esposte a CLIVOTEN nel terzo trimestre di gravidanza non hanno evidenziato effetti indesiderati da isradipina sulla gravidanza o sulla salute del feto o del neonato. Studi sull'animale, a dosi terapeutiche, non hanno evidenziato alcun effetto dannoso diretto o indiretto sulla gravidanza, sullo sviluppo embriofetale, sul parto o sullo sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3).

L'uso orale di CLIVOTEN nel terzo trimestre di gravidanza non è stato associato con alcuna variazione della frequenza cardiaca fetale o sul flusso sanguigno utero placentare e l'effetto tocolitico sembra essere trascurabile.

Tuttavia, non c'è evidenza sufficiente con il farmaco in donne incinte da giustificare il suo uso durante la gravidanza anche nel caso in cui il beneficio per la madre è considerato superiore a qualsiasi potenziale rischio per il neonato (vedere paragrafo 4.3).

Allattamento

Le informazioni sull'uso di CLIVOTEN durante l'allattamento sono limitate. In uno studio nei ratti è stato evidenziato che piccole quantità di isradipina passano nel latte materno. Nonostante studi sull'animale non hanno evidenziato alcun effetto indesiderato con isradipina somministrata durante l'allattamento, la sicurezza del farmaco nei neonati allattati al seno non è stata accertata.

Pertanto, le donne in trattamento con CLIVOTEN non devono allattare al seno.

4.7 **Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Non ci sono dati disponibili sugli effetti di CLIVOTEN sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Come con altri calcioantagonisti, sincope, capogiri, ipotensione, disturbi della vista e visione offuscata sono effetti indesiderati noti associati all'uso di CLIVOTEN. I pazienti che manifestano tali effetti indesiderati non devono guidare veicoli o svolgere compiti che richiedano particolare vigilanza.

4.8 **Effetti indesiderati**

Molti effetti indesiderati osservati nel corso degli studi clinici sono di media entità, generalmente dipendenti dalla dose e legati alle proprietà vasodilatatrici di CLIVOTEN: capogiri, cefalea, rossore, tachicardia, palpitazioni ed edema periferico localizzato di origine non cardiaca (la dilatazione locale delle arterie sembra essere coinvolta più della ritenzione idrica). Questi tendono a scomparire o a regredire con la prosecuzione del trattamento.

Gli effetti indesiderati sono riportati in ordine di incidenza, prima le più frequenti, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); molto raro ($< 1/10000$), inclusi casi isolati; non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Gli effetti indesiderati osservati in studi clinici (che si verificano più frequentemente con isradipina che con placebo) e segnalati come segnalazioni spontanee sono presentate di seguito in accordo alla classificazione per sistemi e organi.

Tabella 1

<u>Patologie del sistema emolinfopoietico</u>	
Molto raro:	trombopenia, leucopenia, anemia
<u>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</u>	
Molto raro:	anoressia, perdita di appetito
Non comune:	Incremento ponderale
<u>Disturbi psichiatrici</u>	
<u>Molto raro:</u>	depressione, ansia, nervosismo
Non nota:	Insonnia
<u>Patologie del sistema nervoso</u>	
Molto comune:	cefalea
Comune:	capogiri
Molto raro:	ipoestesia, parestesia, sonnolenza,
Non nota:	attacchi ischemici transitori
<u>Patologie dell'occhio</u>	
Molto raro:	compromissione della vista, visione offuscata
<u>Patologie cardiache</u>	
Comune:	tachicardia, palpitazioni
Molto raro:	aritmia ventricolare, infarto miocardico, insufficienza cardiaca, angina pectoris fibrillazione atriale, bradicardia.
Non nota:	sincope
<u>Patologie vascolari</u>	
Molto comune:	rossore, edema periferico
Non comune:	ipotensione
Non nota:	ictus
<u>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</u>	
Comune:	dispnea
Molto raro:	tosse
<u>Patologie gastrointestinali</u>	
Comune:	fastidio addominale
Molto raro:	vomito, nausea, iperplasia gengivale
Non nota:	bocca secca, costipazione, diarrea

Patologie epatobiliari

Molto raro: aumento dei test di funzionalità epatica, epatite

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: eruzione cutanea

Molto raro: dermatite allergica, reazioni cutanee allergiche, prurito, iperidrosi, reazioni anafilattiche ed angioedema, fotosensibilità

Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo

Molto raro: artralgia, mal di schiena, spasmi muscolari, dolore agli arti inferiori

Patologie renali ed urinarie

Comune: poliuria

Molto raro: pollachiuria

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: disfunzione erettile, ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento, malessere

Molto raro: astenia,

Non nota: letargia, dolore toracico

Inoltre, i seguenti effetti indesiderati sono stati associati al trattamento con calcioantagonisti: dermatite esfoliativa ed eritema multiforme.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9 Sovradosaggio

Segni e sintomi

L'esperienza di sovradosaggio con CLIVOTEN è limitata, i dati disponibili suggeriscono che questo può indurre una ipotensione marcata e prolungata, tale da richiedere una terapia di supporto (somministrazione endovenosa di fluidi o

plasma expanders) con monitoraggio sia della funzione cardiorespiratoria che della volemia.

Trattamento

Possono essere di beneficio sostanze ad attività vasocostrittrice, a patto che il loro uso non sia controindicato. Può anche essere utilizzata l'infusione endovenosa di calcio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA: Calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare. Derivati diidropiridinici.

CODICE ATC: C08CA03

L'isradipina, sostanza attiva di CLIVOTEN, è un potente calcioantagonista di derivazione diidropiridinica, con un'attività selettiva sui canali del calcio (L-type o "long acting"). L'isradipina ha una più elevata affinità per i canali del calcio della muscolatura liscia arteriosa che per quelli miocardici. CLIVOTEN induce pertanto un effetto di vasodilatazione delle arterie, in particolare di quelle cardiache, cerebrali e dei muscoli scheletrici, senza deprimere la funzione cardiaca.

Come conseguenza della vasodilatazione periferica, la pressione sanguigna arteriosa si abbassa.

Studi sugli animali e nell'uomo indicano che isradipina esercita una azione selettiva di inibizione sul nodo del seno, senza deprimere la conduzione atrioventricolare o la contrattilità miocardica. Pertanto, l'eventuale incremento riflesso della frequenza cardiaca è modesto e non si ha prolungamento dell'intervallo PQ nemmeno in associazione a betabloccanti. Isradipina a dosi terapeuticamente efficaci esplica una moderata ma significativa attività natriuretica nell'animale e nell'uomo e un effetto anti-aterogeno nell'animale.-

Il trattamento con isradipina aumenta leggermente il flusso plasmatico renale ed il tasso di filtrazione glomerulare; durante i primi 3-6 mesi di terapia riduce leggermente la resistenza vascolare renale. Queste modificazioni non sono mantenute dopo un anno di trattamento. Il trattamento con isradipina produce un effetto diuretico e natriuretico sostenuto che contribuisce al suo effetto antiipertensivo.

CLIVOTEN nella formulazione a rilascio prolungato grazie alla sua lunga durata d'azione, assicura il controllo dei valori pressori per 24 ore con una singola somministrazione giornaliera.

Una riduzione pressoria significativa si osserva già dopo una settimana di trattamento, e tale riduzione procede progressivamente per 3-4 settimane fino ad ottenere il massimo effetto antiipertensivo. Con CLIVOTEN non si osservano generalmente modificazioni della frequenza cardiaca.

Poiché non è clinicamente rilevante l'effetto sull'omeostasi del glucosio, l'isradipina può essere somministrata a pazienti diabetici.

CLIVOTEN, per trattamenti fino a due anni, non ha evidenziato alcuna riduzione dell'effetto antiipertensivo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione di CLIVOTEN per via orale, il 90-95% della dose è assorbita dal tratto gastroenterico, con una biodisponibilità di circa il 16% -18%. Il picco di concentrazione plasmatica e l'area sotto la curva sono dose-dipendenti fino a dosi di 20 mg.

Circa il 50% dell'isradipina contenuta in CLIVOTEN è assorbita entro 10 ore e il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto circa 5-7 ore dopo l'assunzione delle capsule rigide a rilascio prolungato. Il picco di concentrazione plasmatica (Cmax) è 1 ng/ml per una dose singola di 5 mg e 1,8 ng/ml allo stato stazionario.

Distribuzione

L'isradipina si lega per circa il 95% alle proteine plasmatiche; il volume di distribuzione apparente è di 283 l.

Biotrasformazione

L'isradipina è largamente biotrasformata nel fegato attraverso una deesterificazione e aromatizzazione della frazione diidropiridinica. Cinque metaboliti dell'isradipina rendono conto del 95% della dose della molecola madre. I dati *in vitro* mostrano che nessuno di questi metaboliti contribuisce agli effetti cardiovascolari dell'isradipina.

Eliminazione

La clearance totale è di 43 l/h. L'eliminazione è bifasica, con una emivita terminale di 8,4 ore. Circa il 60-65% della dose somministrata viene escreta con le urine come metaboliti inattivi, il rimanente 25-30% con le feci come metaboliti. Il farmaco immodificato non è rilevabile nelle urine.

Popolazioni speciali

Compromissione renale:

Con CLIVOTEN non si è evidenziata una chiara correlazione tra funzione renale e biodisponibilità, in pazienti con alterazioni della funzionalità renale sono stati osservati sia aumenti, sia decrementi della clearance della creatinina e della clearance sistemica dell'isradipina.

Anziani e compromissione epatica:

La biodisponibilità è risultata essere più elevata nell'anziano ed in soggetti con compromissione della funzionalità epatica raggiungendo incrementi fino al 27%.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

La DL₅₀ di isradipina, determinata in topi, ratti e conigli, è risultata rispettivamente di 216 - >3000 - 58 mg/kg p.o. e 1,2 - 1,8 - 1,2 mg/kg e.v.

Nel ratto trattato per 26 settimane p.o., la dose priva di effetti tossici è risultata di 41 mg/kg/die. Nel cane trattato per 52 settimane p.o. la massima dose tollerata è risultata di 12 mg/kg/die.

Gli studi sulle funzioni riproduttive indicano effetti avversi di natura aspecifica e solo ad alte dosi, che sono in grado di indurre anche tossicità materna nell'animale.

Sebbene non siano state ottenute evidenze di possibili effetti teratogeni, isradipina, a dosi elevate, può causare un prolungamento del travaglio.

Isradipina viene escreta nel latte materno in quantità clinicamente non rilevanti.

Le prove di mutagenesi e cancerogenesi sono risultate negative a dosi o concentrazioni largamente eccedenti quelle riferibili all'uso clinico.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Silice colloidale anidra, magnesio stearato, cetil palmitato, cellulosa microcristallina, ipromellosa.

Componenti della capsula

Pigmento ossido di ferro giallo, titanio diossido, gelatina

6.2 Incompatibilità

Nessuna

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Nessuna

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Capsule rigide a rilascio prolungato: blister PVC/alluminio, astuccio di cartone litografato

28 capsule rigide a rilascio prolungato da 2,5 mg

14 capsule rigide a rilascio prolungato da 5 mg

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITALFARMACO S.p.A. - V.le F. Testi, 330 - Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CLIVOTEN 2,5 mg capsule rigide a rilascio prolungato A.I.C. n° 027727015 (non in commercio)

CLIVOTEN 5 mg capsule rigide a rilascio prolungato A.I.C. n° 027727027

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE /RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Gennaio 2002

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO