

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lusopress®

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene:

Principio attivo

nitrendipina mg 20

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse divisibili per somministrazione orale.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ipertensione arteriosa.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con nitrendipina dovrebbe essere condotto in base alle esigenze individuali ed in funzione della gravità della malattia ipertensiva, e comunque sotto controllo medico.

Salvo diversa prescrizione medica la posologia consigliata negli adulti è la seguente:

1 compressa una volta al giorno, alla mattina o ½ compressa due volte al giorno, alla mattina e alla sera (per un totale di 20 mg di nitrendipina al giorno).

Nel caso fossero necessari dosaggi più elevati è possibile procedere ad un graduale incremento della dose giornaliera fino ad 1 compressa due volte al giorno, alla mattina e alla sera (per un totale di 40 mg di nitrendipina al giorno).

Ove si rendesse opportuna una riduzione posologica, verrà somministrata ½ compressa (10 mg di nitrendipina) alla mattina.

In pazienti affetti da epatopatia cronica o da insufficienza renale risultano ritardate rispettivamente la metabolizzazione e l'escrezione del preparato: è pertanto indispensabile procedere ad un aggiustamento posologico individuale, in relazione alla gravità delle patologie concomitanti. Nei casi sopraricordati il trattamento andrà iniziato con ¼ di compressa (5 mg) al mattino.

#### **Ulteriori informazioni per popolazioni speciali**

La sicurezza e l'efficacia di nitrendipina non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 18 anni.

Nei pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica il trattamento deve iniziare con la compressa alla dose più bassa disponibile (10 mg di nitrendipina = ½ compressa) ed il paziente deve essere attentamente monitorato durante la terapia (vedere paragrafo 5.2).

#### 4.3 Controindicazioni

Lusopress è controindicato:

- nei pazienti con ipersensibilità nota a nitrendipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4, 6.1)
- nei pazienti con angina pectoris instabile e dopo infarto miocardico acuto entro le prime 4 settimane- durante la gravidanza e l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

In base all'esperienza con il calcio-antagonista strutturalmente simile nifedipina, deve essere previsto che la rifampicina accelera il metabolismo di nitrendipina a causa di induzione enzimatica, e che potrebbero non essere ottenuti livelli plasmatici efficaci di nitrendipina. Pertanto, l'uso concomitante di rifampicina è controindicato (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso**

Il farmaco deve essere usato con cautela e sotto sorveglianza medica nei pazienti con affezioni epatiche e renali e con glaucoma. Occasionalmente è stato osservato un aumento della fosfatasi alcalina. E' pertanto opportuno procedere a periodici controlli della funzionalità epatica, interrompendo all'occorrenza il trattamento.

In caso di comparsa di fenomeni di ipersensibilità, quali rush cutaneo e prurito diffuso è consigliabile sospendere la somministrazione del farmaco.

Tenere il medicinale fuori della portata dei bambini

##### *Insufficienza cardiaca scompensata*

I pazienti con insufficienza cardiaca scompensata devono essere trattati con cautela.

##### *Disturbi epatici*

Nei pazienti con gravi disturbi della funzionalità epatica, gli effetti di nitrendipina possono essere potenziati e prolungati. In questi casi, il paziente deve essere monitorato con attenzione mediante controlli frequenti della pressione sanguigna nel corso della terapia (vedere paragrafi 4.2, 5.1).

##### *Angina pectoris*

Come accade con altre sostanze vasoattive, l'angina pectoris può manifestarsi molto raramente con nitrendipina a rilascio immediato (dati provenienti da segnalazioni spontanee), in particolare all'inizio del trattamento. I dati provenienti da studi clinici confermano che l'insorgenza di attacchi di angina pectoris non è comune (vedere paragrafo 4.8).

##### *Sistema del citocromo CYP 3A4*

La nitrendipina è metabolizzata tramite il sistema del citocromo CYP 3A4. Pertanto, i farmaci che notoriamente inibiscono o inducono questo sistema enzimatico, possono alterare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nitrendipina (vedere paragrafo 4.5).

I farmaci inibitori del sistema del CYP 3A4, in grado di portare ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche di nitrendipina, sono:

- antibiotici macrolidi (es. eritromicina),
- inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir),
- antimicotici azolici (es. ketoconazolo),
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- acido valproico,
- cimetidina e ranitidina.

In caso di somministrazione concomitante di questi farmaci, la pressione sanguigna deve essere monitorata e, se necessario, deve essere presa in considerazione una diminuzione della dose di nitrendipina (vedere paragrafo 4.5).

## **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione**

### **4.5.1 Farmaci che influiscono sulla nitrendipina**

Nitrendipina è metabolizzata tramite il sistema del CYP 3A4, presente sia nella mucosa intestinale sia nel fegato. Pertanto, i farmaci che notoriamente inibiscono o inducono questo sistema enzimatico possono alterare l'effetto di primo passaggio o la clearance di nitrendipina.

Bisogna tenere conto dell'entità e della durata dell'interazione quando nitrendipina è somministrata in associazione con i seguenti farmaci:

#### *Rifampicina*

In base all'esperienza con nifedipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, si deve prevedere che rifampicina acceleri il metabolismo di nitrendipina attraverso un meccanismo di induzione enzimatica. Pertanto, l'efficacia di nitrendipina potrebbe essere ridotta quando è somministrata in concomitanza con rifampicina. L'uso di nitrendipina in associazione con rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3).

In caso di cosomministrazione dei seguenti inibitori del sistema del CYP 3A4, la pressione del sangue deve essere monitorata e, se necessario, si deve prendere in considerazione una riduzione della dose di nitrendipina (vedere paragrafo 4.2).

#### *Antibiotici macrolidi (es. eritromicina)*

Non sono stati condotti studi di interazione con nitrendipina e antibiotici macrolidi. I farmaci appartenenti a questa classe inibiscono notoriamente il metabolismo di altri medicinali mediato da CYP 3A4. Quindi, non si può escludere un potenziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nitrendipina in caso di cosomministrazione di nitrendipina con questi antibiotici macrolidi (vedere paragrafo 4.4).

L'azitromicina, benché sia strutturalmente affine alla classe di antibiotici macrolidi, è privo di inibizione del CYP 3A4.

#### *Inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir)*

Non sono stati realizzati studi formali per valutare la potenziale interazione tra nitrendipina e alcuni inibitori delle proteasi anti-HIV. È stato riportato che i farmaci appartenenti a questa classe sono potenti inibitori del sistema del CYP 3A4. Quindi, non si può escludere un potenziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nitrendipina in caso di cosomministrazione di questi inibitori delle proteasi (vedere paragrafo 4.4).

#### *Antimicotici azolici (es. ketoconazolo)*

Non è stato condotto alcuno studio formale per valutare il potenziale di interazione farmacologica tra nitrendipina e alcuni antimicotici azolici. I farmaci appartenenti a questa classe inibiscono notoriamente il sistema del CYP 3A4 e sono state riportate varie interazioni per altri calcio-antagonisti diidropiridinici. Quindi, in caso di somministrazione orale in associazione con nitrendipina, non si può escludere un sostanziale incremento della biodisponibilità sistemica di nitrendipina dovuto a un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

### *Nefazodone*

Non sono stati realizzati studi formali per valutare la potenziale interazione tra nitrendipina e nefazodone. È stato riportato che questo farmaco antidepressivo è un potente inibitore del sistema del CYP 3A4. Quindi, non si può escludere un potenziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nitrendipina in caso di cosomministrazione di nefazodone (vedere paragrafo 4.4).

### *Fluoxetina*

In base all'esperienza con nimodipina, calcio-antagonista diidropiridinico strutturalmente simile, la somministrazione concomitante con l'antidepressivo fluoxetina determinava un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nimodipina di circa il 50%.

L'esposizione a fluoxetina diminuiva notevolmente, mentre non sono stati rilevati effetti sul metabolita attivo norfluoxetina. Pertanto, in seguito a somministrazione concomitante di fluoxetina, non si può escludere un potenziale incremento, rilevante da un punto di vista clinico, delle concentrazioni plasmatiche di nitrendipina (vedere paragrafo 4.4).

### *Quinupristina/Dalfopristina*

In base all'esperienza con nifedipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, la cosomministrazione di quinupristina/dalfopristina può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nitrendipina (vedere paragrafo 4.4).

### *Acido valproico*

Non sono stati realizzati studi formali per valutare la potenziale interazione tra nitrendipina e acido valproico. Poiché è stato dimostrato che l'acido valproico aumenta le concentrazioni plasmatiche di nimodipina, un bloccante dei canali del calcio strutturalmente simile, a causa dell'inibizione enzimatica, non si può escludere un incremento delle concentrazioni plasmatiche di nitrendipina e quindi un aumento dell'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

### *Cimetidina, Ranitidina*

Cimetidina e, in misura minore, ranitidina possono portare ad un aumento del livello plasmatico di nitrendipina, potenziando di conseguenza il suo effetto (vedere paragrafo 4.4).

## **4.5.2 Ulteriori studi**

### *Farmaci antiepilettici induttori del sistema del CYP 3A4 come fenitoina, fenobarbital, carbamazepina*

Non è stato condotto alcuno studio formale per valutare il potenziale di interazione farmacologica tra nitrendipina e questi farmaci anticonvulsivanti. Tuttavia, fenitoina, fenobarbital e carbamazepina sono notoriamente potenziali induttori del sistema del CYP 3A4. La somministrazione concomitante di questi anticonvulsivanti può determinare una riduzione clinicamente rilevante della biodisponibilità di nitrendipina e, di conseguenza, si può prevedere una diminuzione della sua efficacia. Se la dose di nitrendipina viene aumentata durante la cosomministrazione di fenitoina, fenobarbital o carbamazepina, si deve prendere in considerazione una riduzione del dosaggio di nitrendipina quando si interrompe il trattamento con gli anticonvulsivanti.

## **4.5.3 Effetti di nitrendipina su altri farmaci**

### *Farmaci antipertensivi*

La nitrendipina può aumentare l'effetto ipotensivo di altri antipertensivi somministrati in concomitanza, come:

- diuretici,
- beta-bloccanti,
- ACE-inibitori,
- antagonisti del recettore dell'angiotensina 1 (AT1),
- altri calcio-antagonisti,
- agenti bloccanti alfa-adrenergici,
- inibitori della PDE5,
- alfa-metildopa.

#### *Digossina*

In caso di somministrazione contemporanea di nitrendipina e digossina, si deve prevedere un aumento dei livelli plasmatici di digossina. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati al fine di rilevare l'eventuale comparsa di sintomi da sovradosaggio di digossina provvedendo, se necessario, alla determinazione dei livelli plasmatici di digossina ed eventualmente a ridurre la dose di glicoside.

#### *Miorilassanti*

La durata e l'intensità dell'azione di miorilassanti, come pancuronio, possono essere aumentate durante la terapia con nitrendipina.

### **4.5.4 Interazioni farmaci-alimenti**

#### *Succo di pompelmo*

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del CYP 3A4. La somministrazione di calcio-antagonisti diidropiridinici in concomitanza con l'assunzione di succo di pompelmo determina quindi un incremento delle concentrazioni plasmatiche a causa di una diminuzione del metabolismo di primo passaggio o di una ridotta clearance.

Di conseguenza, l'effetto ipotensivo può essere aumentato. In base all'esperienza con nisoldipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, questo effetto può durare per almeno 3 giorni dopo l'ultima assunzione di succo di pompelmo.

Si deve pertanto evitare l'assunzione di pompelmo / succo di pompelmo durante il trattamento con nitrendipina.

## **4.6 Gravidanza e allattamento**

#### *Gravidanza*

*I dati sull'uso di nitrendipina nelle donne in gravidanza sono limitati o mancanti.*

*Studi condotti sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Studi sugli animali, con l'impiego di dosi di nitrendipina chiaramente tossiche per la madre, hanno rivelato evidenze di malformazioni (vedere paragrafo 5.3).*

Nitrendipina è controindicata durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

*Allattamento* La nitrendipina viene escreta nel latte umano.

L'effetto di nitrendipina su neonati/lattanti non è noto.

Nitrendipina è controindicata durante il periodo di allattamento al seno (vedere paragrafo 4.3).

#### *Fertilità*

In singoli casi di fecondazione *in vitro*, i calcio antagonisti sono stati associati a variazioni biochimiche reversibili della sezione apicale degli spermatozoi, che

possono determinare alterazione della funzionalità dello sperma.  
Per i pazienti di sesso maschile che falliscono ripetutamente il concepimento mediante fecondazione *in vitro* e laddove non si possa trovare altra spiegazione, i calcio-antagonisti devono essere presi in considerazione come possibili cause.  
Nel caso in cui sia programmata una gravidanza e si prevedono effetti negativi sulla fertilità, è possibile prendere in considerazione un trattamento alternativo.

#### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari**

Le reazioni al farmaco, che possono variare in intensità da individuo a individuo, potrebbero compromettere la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Ciò vale in particolare all'inizio del trattamento, in fase di variazione del farmaco, e in associazione con l'alcool.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### *Riassunto del profilo di sicurezza*

I dati di sicurezza provenienti dagli studi clinici e dalla sorveglianza post-marketing o da qualsiasi altra fonte, sono analizzati e riportati nella sezione ADR di nitrendipina. Le frequenze delle manifestazioni sono calcolate tramite l'analisi degli studi clinici o stimate in base alla sorveglianza post-marketing.

Le ADR più comuni (frequenza comune:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) sono cefalea, palpitazioni, vasodilatazione, edema, flatulenza, sensazione di malessere e reazioni d'ansia. In base all'esperienza complessiva, nessuna di queste ADR è considerata grave. Fatta eccezione per "sensazione di malessere" e "reazioni d'ansia", le ADR si possono attribuire al meccanismo d'azione di nitrendipina.

Le ADR più gravi sono ipotensione, angina pectoris (dolore toracico) e reazione allergica incluso angioedema (tutti di frequenza non comune:  $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ). Queste ADR, in base al decorso, possono richiedere intervento medico immediato.

Le ADR elencate come "comuni" sono state osservate con una frequenza inferiore al 3%, ad eccezione di edema (6,2%), cefalea (4,7%) e vasodilatazione (3,0%).

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco (ADR) è basata su studi condotti con nitrendipina controllati con placebo, ordinata in base alle categorie di frequenza CIOMS III (database degli studi clinici sperimentali: nitrendipina n = 824; placebo n = 563).

L'"iperplasia gengivale" è stata riportata in base a segnalazioni spontanee dei casi. Di conseguenza, è stata stimata una frequenza  $< 1/400$  applicando la regola del 3/X.

La frequenza delle ADR segnalate con nitrendipina è indicata in sintesi nella tabella riportata di seguito. Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come segue:

Molto comune (1/10),  
Comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ),  
Non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),  
Raro (1/10.000,  $< 1/1.000$ ),  
Molto raro ( $< 1/10.000$ )

#### **Tabella 01:**

<b>Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)</b>	<b>Comune</b>	<b>Non comune</b>
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>		Reazioni allergiche, incluse reazioni cutanee ed edema/angioedema allergico
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Reazioni d'ansia	Disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Vertigini Emicrania Capogiro Sonnolenza Ipoestesia
<b>Patologie dell'occhio</b>		Disturbi visivi
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Tinnito
<b>Patologie cardiache</b>	Palpitazioni	Angina pectoris Dolore toracico Tachicardia
<b>Patologie vascolari</b>	Edema Vasodilatazione	Ipotensione
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Dispnea Epistassi
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Flatulenza	Dolore gastrointestinale e addominale Diarrea Nausea Vomito Bocca secca Dispepsia Costipazione Gastroenterite Iperplasia gengivale
<b>Patologie epatobiliari</b>		Temporaneo aumento degli enzimi epatici
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Poliuria
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Malessere	Dolore aspecifico

#### **4.9 Sovradosaggio**

##### *Sintomi*

Nei casi di sovradosaggio/intossicazione in fase acuta deve essere previsto un incremento delle manifestazioni di rossore, cefalea, calo della pressione del sangue (accompagnato da collasso circolatorio) e un'alterazione della frequenza cardiaca (tachicardia o bradicardia).

##### *Trattamento del sovradosaggio nell'uomo*

La misura terapeutica iniziale da prendere in considerazione è la lavanda gastrica seguita dalla somministrazione di carbone attivo. Le funzioni vitali

devono essere tenute sotto controllo. In caso di grave calo pressorio, si consiglia l'uso di dopamina o noradrenalina. È opportuno prestare attenzione a possibili effetti collaterali delle catecolamine (in particolare disturbi del ritmo cardiaco).

Nel caso si manifestasse bradicardia, come in caso di sovradosaggio o intossicazione con altri calcio-antagonisti, è indicata la somministrazione di atropina o di orciprenalina.

Sulla base di esperienze di intossicazione con altri calcio-antagonisti, la somministrazione ripetuta di volumi di 10 ml di gluconato di calcio o cloruro di calcio al 10%, seguita da infusione goccia a goccia (prestando attenzione all'ipercalcemia), solitamente porta a un rapido miglioramento dei sintomi. Occasionalmente, le catecolamine si sono dimostrate efficaci in tali casi, solo a dosaggi elevati. Il trattamento successivo deve essere effettuato sulla base dei sintomi più rilevanti.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

La nitrendipina è un calcio antagonista appartenente al gruppo delle diidropiridine, il cui meccanismo d'azione consiste nel blocco dei canali lenti del calcio a livello delle fibrocellule muscolari lisce vasali, con conseguente riduzione delle resistenze vascolari periferiche.

Le ricerche farmacologiche condotte nell'animale hanno dimostrato che il prodotto esplica effetti antiipertensivi, nonché coronarodilatatori, anticoronarospastici e miocardioprotettori.

La nitrendipina non presenta significativi effetti sul S.N.C., sull'attività motoria di relazione e sul transito gastrointestinale.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

La nitrendipina, somministrata nell'uomo per via orale, viene assorbita rapidamente dal tratto gastrointestinale e raggiunge la massima concentrazione plasmatica entro 2 ore sia dopo somministrazione singola ( $C_{max} = 13,4$  ng/ml) che ripetuta ( $C_{max} = 23,2$  ng/ml).

L'emivita varia da 2,5 a 22,5 ore. Non sono stati osservati fenomeni di accumulo. La biodisponibilità del farmaco è di circa il 16%; dopo somministrazione ripetuta è di circa il 40%.

Il legame proteico è di circa il 98% (i suoi 4 metaboliti polari si legano alle proteine plasmatiche per il 70-80%).

La nitrendipina viene metabolizzata dal fegato soprattutto mediante deidrogenazione del nucleo piridinico, rottura dei gruppi esteri per idrolisi a livello degli acidi carbossilici e idrossilazione dei gruppi metilici con successiva coniugazione con acido glicuronico. Meno dello 0,1% della dose orale compare nelle urine sotto forma immodificata e circa l'80% si trova nelle urine entro 96 ore sotto forma di metaboliti polari.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

La tossicità acuta (DL50) per via orale, via di somministrazione indicata in terapia, è risultata di 2775-2910 mg/kg nel topo, superiore a 10.000 mg/kg nel ratto e di 213,3 mg/kg nel cane. Per via endovenosa la DL50 è risultata di 33,4 mg/kg nel topo e di 17,8 mg/kg nel ratto, mentre per via intraperitoneale nel ratto è superiore a 200 mg/kg.



La somministrazione orale di nitrendipina fino a 7,5 mg/kg/die per 30 giorni e 2,5 mg/kg/die per 180 giorni nel cane, e fino a 200 mg/kg/die per 30 giorni e 75 mg/kg/die per 180 giorni nel ratto non ha indotto effetti tossici.

Non sono stati evidenziati effetti negativi sull'andamento della gestazione e sul prodotto del concepimento.

La nitrendipina non ha manifestato effetti mutageni.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Lista degli eccipienti**

Amido di mais, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, sodio laurilsolfato, magnesio stearato.

### **6.2 Incompatibilità**

Nessuna nota finora.

### **6.3 Validità**

3 anni.

### **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione**

Conservare in normali condizioni ambientali.

Le compresse tolte dal blister devono essere protette dalla luce.

### **6.5 Natura e capacità del contenitore**

Astuccio in cartoncino contenente 28 compresse divisibili confezionate in blister di alluminio-alluminio

### **6.6 Istruzioni per l'uso**

Non pertinente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

LUSOFARMACO

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A.

Milanofiori - Strada 6 - Edificio L - Rozzano (MI)

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

n. 027254022

## **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

14.04.90 / 1.06.2010

## **10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO**