

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. Název přípravku

Lusopress 20 mg tablety

2. Kvalitativní i kvantitativní složení

Jedna tableta obsahuje nitrendipinum 20 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. Léková forma

Tableta.

Popis přípravku: Žluté až zelenožluté mírně bikonvexní tablety s půlicí rýhou na jedné straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. Klinické údaje

4.1. Terapeutické indikace

Nitrendipin je blokátor kalciových kanálů druhé generace, který se užívá k léčbě esenciální arteriální hypertenze buď v monoterapii, nebo v kombinaci s jinými antihypertenzivy. Přípravek lze kombinovat s thiazidovými diuretiky, beta blokátory nebo ACE inhibitory. Nitrendipin má dlouhotrvající účinek, lze jej užívat 1krát denně.

Tento přípravek není určen pro děti a dospívající mladší 18 let.

4.2. Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování by mělo být individuální, závislé na vážnosti hypertenze. Obvyklá dávka pro dospělé je 1 tableta jednou denně (každé ráno) nebo ½ tablety dvakrát denně (vždy ráno a večer). Celková denní dávka je 20 mg nitrendipinu. Celkovou denní dávku lze zvýšit na 40 mg nitrendipinu rozděleně ve dvou dílčích dávkách (vždy ráno a večer).

Pokud je indikováno snížení dávky, měla by být podávána ½ tablety (10 mg nitrendipinu) ráno.

Metabolismus a vylučování léčivého přípravku jsou u pacientů s chronickými onemocněními jater nebo selháním ledvin opožděné. Proto je nezbytné, aby dávkování bylo upraveno individuálně podle závažnosti průvodního onemocnění.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost nitrendipinu u dětí mladších 18 let nebyla stanovena.

Porucha funkce jater

Při poruše funkce jater dochází ke zpomalení metabolizace léku, proto by léčba měla být zahájena dávkou 5 mg denně (každé ráno) a celková denní dávka by měla být snížena. U pacientů se závažnou poruchou funkce jater by léčba měla být zahajována nejnižší dostupnou dávkou (10 mg nitrendipinu = ½ tablety přípravku Lusopress, tj. 10 mg/den) a pacient by měl být během léčby pečlivě sledován (viz bod 4.4 a 5.2).

U dialyzovaných pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin není úprava dávkování potřebná.

Způsob podání

Tablety se užívají po jídle, nerozkousané a zapíjejí se trochou tekutiny. Tablety by měly být vyjmuty z obalu těsně před jejich užitím.

Tablety nesmí být podávány s grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.3. Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodu 4.4, 6.1.
- Nestabilní angina pectoris a první 4 týdny po akutním infarktu myokardu
- Těhotenství a kojení (viz bod 4.6)

Na základě zkušeností se strukturně podobným kalciovým blokátorem nifedipinem je třeba očekávat, že rifampicin urychlí metabolismus nitrendipinu indukci enzymů, a účinné hladiny nitrendipinu v plasmě by tedy nemuselo být dosaženo. Proto je současné užívání rifampicinu kontraindikováno (viz bod 4.5).

4.4. Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Dekompenzované srdeční selhání

Pacienti s dekompenzovaným srdečním selháním by měli být léčeni s opatrností.

Poruchy funkce jater

U pacientů se závažnými poruchami funkce jater mohou být účinky nitrendipinu zesíleny a prodlouženy. V takových případech by pacient měl být během léčby pečlivě sledován a krevní tlak by mu měl být často kontrolován (viz bod 4.2, 5.2).

Angina pectoris

Stejně jako u jiných vazoaktivních látek se angina pectoris může velmi vzácně (údaje ze spontánních hlášení) objevit po okamžitém uvolnění nitrendipinu, a to zejména na začátku léčby. Údaje z klinických studií potvrzují, že výskyt záchvatů anginy pectoris je méně častý (viz bod 4.8).

CYP 3A4 systém

Nitrendipin je metabolizován systémem CYP 3A4. Léky, o kterých je známo, že buď inhibují, nebo indukují enzymy tohoto systému, mohou proto měnit first pass nebo clearance nitrendipinu (viz bod 4.5).

Léky, které inhibují systém CYP 3A4, a proto mohou zvyšovat koncentraci nitrendipinu v plasmě jsou např:

- Makrolidová antibiotika (např. erythromycin)
- Anti-HIV inhibitory proteázy (např. ritonavir)
- Azolová antimykotika (např. ketokonazol)
- Antidepresiva nefazodon a fluoxetin
- Kvinupristin/dalfopristin
- Valproová kyselina
- Cimetidin a ranitidin

Po současném podání těchto léků by měl být sledován krevní tlak a, je-li nutné, zváženo snížení dávky nitrendipinu (viz bod 4.5).

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě "bez sodíku".

4.5. Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Léky, které ovlivňují nitrendipin

Nitrendipin je metabolizován systémem CYP 3A4, který se nachází jak ve střevní sliznici, tak i v játrech. Léky, o kterých se ví, že inhibují nebo indukují tento enzymatický systém proto mohou ovlivňovat first pass nebo clearance nitrendipinu.

Míra a trvání interakce by měly být brány v úvahu při podávání nitrendipinu současně s těmito léky:

Rifampicin

Na základě zkušeností se strukturně podobným kalciovým blokátorem nifedipinem je třeba očekávat, že rifampicin urychlí metabolismus nitrendipinu indukcí enzymů. Proto by účinnost nitrendipinu mohla být snížena, je-li podán současně s rifampicinem. Současné užívání nitrendipinu s rifampicinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při současném podání s inhibitory systému CYP 3A4 by krevní tlak měl být sledován, a je-li to nutné, mělo by být zváženo snížení dávky nitrendipinu (viz bod 4.2).

Makrolidová antibiotika (např. erythromycin)

Studie interakcí mezi nitrendipinem a makrolidovými antibiotiky nebyly provedeny. Je známo, že tato antibiotika potlačují metabolismus léku zprostředkovaný CYP 3A4. Proto nelze vyloučit možné zvýšení koncentrace nitrendipinu v plasmě při souběžné léčbě nitrendipinem a makrolidovými antibiotiky (viz bod 4.4).

Azithromycin, i když je strukturně blízký skupině makrolidových antibiotik, nemá inhibiční účinek na CYP 3A4.

Inhibitory HIV proteázy (např. ritonavir)

Studie možných interakcí mezi nitrendipinem a některými inhibitory proteázy nebyly provedeny. Léky z této skupiny jsou známy jako silné inhibitory systému CYP 3A4. Proto nelze vyloučit možné zvýšení koncentrace nitrendipinu v plasmě při souběžné léčbě s inhibitory proteázy (viz bod 4.4).

Azolová antimykotika (např. ketokonazol)

Studie možných interakcí mezi nitrendipinem a některými azolovými antimykotiky nebyly provedeny. Je známo, že léky z této skupiny inhibují systém CYP 3A4 a u jiných dihydropyridinových kalciových blokátorů byly hlášeny různé interakce. Proto pokud jsou podávány perorálně souběžně s nitrendipinem, nelze vyloučit značné zvýšení systémové biologické dostupnosti nitrendipinu v důsledku sníženého metabolismu při prvním průchodu játry (viz bod 4.4).

Nefazodon

Studie možných interakcí mezi nitrendipinem a nefazodonem nebyly provedeny. Toto antidepresivum bylo hlášeno jako silný inhibitor systému CYP 3A4. Proto nelze vyloučit možné zvýšení koncentrace nitrendipinu v plasmě při souběžné léčbě nefazodonem (viz bod 4.4).

Fluoxetin

Ze zkušeností se strukturně podobným kalciovým blokátorem dihydropyridinového typu nimodipinem vyplývá, že při souběžném podávání s antidepresivem fluoxetinem se koncentrace nimodipinu v plasmě zvýšila o 50%.

Expozice fluoxetinem byla výrazně snížena, zatímco jeho účinný metabolit norfluoxetin nebyl ovlivněn. Proto nelze vyloučit možnost klinicky relevantního zvýšení koncentrace nitrendipinu v plasmě při souběžném podávání s fluoxetinem (viz bod 4.4).

Kvinupristin/dalfopristin

Ze zkušeností se strukturně podobným kalciovým blokátorem nifedipinem vyplývá, že při souběžném podávání s kvinupristinem/dalfopristinem se koncentrace nitrendipinu v plasmě může zvýšit (viz bod 4.4).

Kyselina valproová

Studie možných interakcí mezi nitrendipinem a kyselinou valproovou nebyly provedeny. Protože bylo prokázáno, že podávání kyseliny valproové vede v důsledku inhibice enzymu ke zvýšení plasmatické koncentrace strukturně podobného blokátoru kalciových kanálů nimodipinu, nelze vyloučit možné zvýšení hladiny nitrendipinu v plasmě, a tím i zvýšení jeho účinku (viz bod 4.4).

Cimetidin, ranitidin

Cimetidin a v menší míře i ranitidin mohou zvyšovat hladinu nitrendipinu v plasmě, čímž se zvýší i jeho účinek (viz bod 4.4).

Další studie

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

Studie možných interakcí mezi nitrendipinem a těmito antikonvulzivy nebyly provedeny. Fenytoin, fenobarbital a karbamazepin jsou však známými možnými induktory systému CYP 3A4. Souběžné podání těchto antikonvulziv může vést ke klinicky významnému snížení biologické dostupnosti nitrendipinu a lze tedy očekávat i snížení jeho účinnosti. Pokud je dávka nitrendipinu při souběžném užívání fenytoinu, fenobarbitalu a karbamazepinu zvýšena, po vysazení léčby antikonvulzivy by mělo být zvaženo snížení dávky nitrendipinu.

Účinky nitrendipinu na jiné léky

Léky snižující krevní tlak

Nitrendipin může zvyšovat hypotenzní účinek souběžně podávaných antihypertenziv, např.:

- diuretik
- beta-blokátorů
- ACE inhibitorů
- antagonistů receptorů pro angiotenzin 1 (AT1)
- jiných kalciových blokátorů
- alfa-blokátorů
- PDE5 inhibitorů
- methyldopy

Digoxin

Po souběžné léčbě digoxinem je třeba očekávat zvýšenou plazmatickou hladinu digoxinu. U pacientů by měly být proto sledovány symptomy předávkování digoxinem, je-li to nutné, pomocí stanovení hladiny digoxinu v plasmě a dávka digoxinu by měla být snížena.

Myorelaxancia

Trvání a intenzita působení myorelaxancií, např. pankuronia, mohou být při léčbě nitrendipinem zvýšeny.

Interakce léku s jídlem

Grapefruitová šťáva

Grapefruitová šťáva inhibuje CYP 3A4 systém. Podávání kalciových blokátorů dihydropyridinového typu spolu s grapefruitovou šťávou má proto za následek zvýšení koncentrace v plasmě. Důvodem je snížený first pass metabolismus nebo clearance.

Důsledkem je možné zvýšení antihypertenzivního účinku. Ze zkušeností se strukturně podobným kalciovým blokátorem nisoldipinem vyplývá, že tyto účinky mohou přetrvávat nejméně tři dny po poslední konzumaci grapefruitové šťávy.

Při užívání nitrendipinu je proto třeba se vyhnout konzumaci grapefruitů/grapefruitové šťávy (viz bod 4.2).

4.6. Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o použití nitrendipinu u těhotných žen nejsou nebo jsou jen omezené. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Studie na zvířatech, ve kterých byly použity dávky zřetelně toxické pro mateřský organismus, odhalily malformace (viz bod 5.3).

Nitrendipin je kontraindikován v těhotenství (viz bod 4.3).

Kojení

Nitrendipin se vylučuje do mateřského mléka. Účinek nitrendipinu na novorozence/kojence není znám.

Nitrendipin je kontraindikován v období kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

V jednotlivých případech in-vitro oplodnění se objevila souvislost mezi kalciovými blokátory a reverzibilními biochemickými změnami v hlavičce spermií, která může způsobit poruchu funkce spermií. U mužů, kteří jsou opakovaně neúspěšní při zplodění dítěte v rámci in-vitro oplodnění, a pokud nelze najít jiné vysvětlení, by kalciové blokátory měly být vzaty v úvahu jako možná příčina těchto neúspěchů.

Pokud žena plánuje otěhotnět, ale mohla by být ovlivněna fertilita, lze zvážit alternativní léčbu.

4.7. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Reakce na lék, které se mohou lišit v intenzitě u každého jednotlivce, mohou narušit schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. K ovlivnění může dojít zejména na počátku léčby nebo po její úpravě a při užití současně s alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Informace o bezpečnosti z klinických studií a poregistračního sledování nebo jiných zdrojů jsou analyzovány a zpracovány v části nežádoucí účinky nitrendipinu. Četnosti výskytu jsou vypočítány z analýz klinických dat nebo odhadnuty z údajů pocházejících z poregistračního sledování.

Nejběžnějšími nežádoucími účinky (četnost vyjádřena jako časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$) jsou bolest hlavy, vazodilatace, palpitace, periferní edém, nevolnost, flatulence, pocit nemoci a úzkostné reakce. Žádné z těchto nežádoucích účinků nejsou na základě obecných zkušeností považovány za závažné. Kromě pocitu nemoci a úzkostných reakcí jsou nežádoucí účinky přičítány mechanismu působení nitrendipinu.

Nejzávažnějšími nežádoucími účinky jsou hypotenze, angina pectoris (včetně bolesti na hrudi) a alergické reakce včetně angioedému (všechny s četností výskytu méně častou $\geq 1/1000$ až $< 1/100$). Tyto nežádoucí účinky mohou v závislosti na jejich průběhu vyžadovat okamžitou lékařskou intervenci.

Nežádoucí účinky uvedené jako časté byly pozorovány s četností výskytu pod 3 %, s výjimkou otoku (6,2 %), bolesti hlavy (4,7 %) a vazodilatace (3,0 %).

Četnost nežádoucích účinků vychází z placebem kontrolovaných studií provedených s nitrendipinem a nežádoucí účinky jsou uspořádány podle kategorií četnosti výskytu dané CIOMS III (základní data klinické studie: nitrendipin n = 824, placebo n = 563).

Hyperplazie dásní byla hlášena spontánně. Četnost < 1/400 byla proto odhadnuta aplikací pravidla 3/X.

Četnosti nežádoucích účinků hlášené u nitrendipinu jsou shrnuty v tabulce uvedené níže. U každé skupiny se stejnou četností výskytu jsou nežádoucí účinky uvedeny podle snižující se závažnosti. Četnosti výskytu jsou definovány následovně:

Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

Třídy orgánových systémů (MedDRA)	Časté	Méně časté
Poruchy imunitního systému		Alergické reakce zahrnující kožní reakce a alergické otoky / angioedém
Psychiatrické poruchy	Úzkost	Poruchy spánku
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Migréna, ospalost, vertigo, hypestezie, parestezie
Poruchy oka		Poruchy vidění
Poruchy ucha a labyrintu		Tinitus
Srdeční poruchy	Palpitace	Bolest na hrudi, angina pectoris, tachykardie
Cévní poruchy	Vazodilatace, edém	Hypotenze
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		Dyspnoe, krvácení z nosu
Gastrointestinální poruchy	Flatulence	Gastroenteritida, průjem, zvracení, gastrointestinální bolest, bolest břicha, zácpa, dyspepsie, sucho v ústech, hyperplazie dásní, nevolnost
Poruchy jater a žlučových cest		Přechodně zvýšená hladina jaterních enzymů
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Alergická dermatitida (včetně pruritu, kopřivky, vyrážky)
Poruchy svalové a		Myalgie

kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Poruchy ledvin a močových cest		Polyurie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	pocit, kdy se člověk necítí dobře	Nespecifická bolest

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu: Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek.

4.9. Předávkování

Příznaky

Při akutním předávkování/intoxikaci je třeba očekávat zvýšený výskyt návalů horka, bolesti hlavy, snížení krevního tlaku (s oběhovým kolapsem) a změny srdeční činnosti (tachykardie nebo bradykardie).

Léčba předávkování u lidí

Počátečními léčebnými opatřeními, která přicházejí v úvahu, jsou výplach žaludku a následné podání živočišného uhlí. Životní funkce musí být sledovány. Pokud došlo k extrémnímu poklesu krevního tlaku, je indikován dopamin nebo noradrenalin. Možným nežádoucím účinkům katecholaminů (zejména poruchám srdečního rytmu) by měla být věnována pozornost.

Pokud se objeví bradykardie, stejně jako při předávkování nebo intoxikaci jinými kalciovými blokátory je indikováno podání atropinu nebo orciprenalinu.

Na základě zkušeností s předávkováním jinými kalciovými blokátory lze říci, že opakované intravenózní podání 10 ml monohydrátu kalcium-glukonátu nebo 10% chloridu sodného a jejich následné podání v infúzi (pozor na hyperkalcemii) obvykle vede k rychlému zlepšení příznaků. Katecholaminy byly občas účinné v těchto případech jen ve vysokých dávkách. Následná léčba by měla být vedena podle nejvýraznějších příznaků.

5. Farmakologické vlastnosti

5.1. Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní blokátory kalciového kanálu s převážně vaskulárními účinky, deriváty dihydropyridinu.

ATC kód: C08 CA08

Nitrendipin patří do skupiny blokátorů kalciových kanálů dihydropyridinové skupiny.

Mechanismus jeho účinku spočívá v blokádě pomalých vápníkových kanálů, v inhibici transmembránového transportu kalciových iontů do buněk hladkého svalstva myokardu a cév. Výsledkem je snížení periferní cévní resistance. V experimentech na zvířatech byl prokázán antihypertenzivní, koronarodilatační, antikoronarospastický a kardioprotektivní účinek nitrendipinu.

Randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná klinická studie SYST-EUR prokázala snížení rizika kardiovaskulárních příhod o 31 % (95% CI 14–45 %, $p < 0,001$), cévní mozkové příhody o 42 % (95% CI 17–60 %, $p = 0,003$) a demence zahrnující Alzheimerovu, vaskulární i smíšenou

demenci o 50 % (95% CI 0–76 %, $p = 0,05$). Nitrendipin neovlivňuje funkci CNS, motorickou aktivitu a gastrointestinální pasáž.

5.2. Farmakokinetické vlastnosti

Nitrendipin se po perorálním podání rychle absorbuje z trávicího traktu, maximálních plazmatických koncentrací je dosaženo během 2 hodin, a to i při opakovaném podání. Biologický poločas se pohybuje mezi 2,5 až 22,5 hodinami. Kumulace léku nebyla dosud pozorována. Biologická dostupnost činí 16% po jednorázovém podání a asi 40% po opakovaném podání. Nitrendipin se významně váže na plazmatické bílkoviny (98%). Nitrendipin je metabolizován hydroxylací a konjugací v játrech a je vylučován močí během 96 hodin. Jen 0,1% léčivé látky je vylučováno v nezměněné podobě.

5.3. Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Akutní toxicita

Akutní toxicita (LD_{50}) po perorálním podání byla 2775-2910 mg/kg u myši, více než 10000 mg/kg u potkanů a 213,3 mg/kg u psů. Hodnota LD_{50} při i.v. aplikaci byla 33,4 mg/kg u myši a 17,8 mg/kg u potkanů. Při intraperitoneálním podání nitrendipinu byla LD_{50} u potkanů vyšší než 200 mg/kg.

Chronická toxicita

Perorální podání nitrendipinu až do dávky 7,5 mg/kg/den po dobu 30 dní a 2,5 mg/kg/den po dobu 180 dní u psů a 200 mg/kg/den po dobu 30 dní a 75 mg/kg/den po dobu 180 dní u potkanů nevyvolalo toxické projevy.

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. Farmaceutické údaje

6.1. Seznam pomocných látek

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

6.2. Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3. Doba použitelnosti

3 roky

6.4. Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5. Druh obalu a obsah balení

Vnitřní obal: blistr z trojitě laminované vrstvy (polyamid/hliník/PVC), tepelně spojený se zadní hliníkovou fólií.

Vnější obal: krabička.

Velikost balení: 28, 98 tablet.

6.6. Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. Držitel rozhodnutí o registraci

Istituto Luso Farmaco d'Italia S.p.A., Strada 6 – Edificio L, 20089 Milanofiori – Rozzano - Milan,
Itálie

8. Registrační číslo(a)

58/1017/97-C

9. Datum první registrace / prodloužení registrace

Datum první registrace: 20. 10. 1997

Datum posledního prodloužení registrace: 23.7.2014

10. Datum revize textu

26. 6. 2024