

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

### NITRENDILAT NITRENDIPINE

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: NITRENDILAT
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:
  - 2.1. ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ : NITRENDIPINE 20 mg
  - 2.2. ΕΚΔΟΧΑ : STARCH MAIZE, MICROCRYSTALLINE CELLULOSE, POVIDONE LAURYL SULFATE, MAGNESIUM STEARATE.
3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ : Δισκία
4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:
  - 4.1. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το NITRENDILAT ενδείκνυται για την θεραπεία της υπέρτασης.
  - 4.2. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:
    - 4.2.1. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ: Η θεραπεία πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου σε κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Αν δεν έχει ορίσει άλλως ο γιατρός, εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές κατευθυντήριες γραμμές:
      - Στην υπέρταση, ένα δισκίο NITRENDILAT 10 mg δύο φορές την ημέρα (πρωί και βράδυ) ή
      - Ένα δισκίο NITRENDILAT 20 mg μία φορά την ημέρα (πρωί).Αν χρειάζονται υψηλότερες δόσεις, είναι δυνατή η σταδιακή αύξηση της ημερήσιας δόσης σε 1 X 2 δισκία NITRENDILAT 20 mg, (το πολύ σε 40mg συνολικά την ημέρα).

#### Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

Η νιτρενδιπίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ. Επομένως συνιστάται, οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία να ξεκινούν την θεραπεία με την χαμηλότερη δυνατή δόση (5 mg νιτρενδιπίνης = ½ δισκίο νιτρενδιπίνης 10 mg / 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.ΧΟΡΗΓΗΣΗ:

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

Ο θεράπων ιατρός θα καθορίσει την 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 την συσκευασία τους αμέσως πριν από την χρήση.

#### 4.3. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Το NITRENDILAT δεν πρέπει να χορηγείται:

- Σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στην νιτρενδιπίνη
- Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας.

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

#### 4.4. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ

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 την χαμηλότερη δόση ( 5 mg νιτρενδιπίνης την ημέρα) και ο ασθενής να παρακολουθείται προσεκτικά κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Τα δισκία 10 mg 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. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΚΑΙ ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ

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 αντιπερτασικά φάρμακα

Η αντιπερτασική δράση της νιτρενδιπίνης μπορεί να ενισχυθεί με αναστολείς των β – υποδοχέων και / ή άλλα αντιπερτασικά 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 την 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 αντιπερτασικό αποτέλεσμα.

Διγοξίνη

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

Ριφαμπικίνη

Η Ριφαμπικίνη επάγει ισχυρά το σύστημα του κυτοχρώματος P450 3A4 Μετά την 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 grapefruit αναστέλλει τον οξειδωτικό μεταβολισμό της νιτρενδιπίνης, έτσι ώστε η ταυτόχρονη λήψη χυμού grapefruit οδηγεί σε αύξηση του επιπέδου 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.

### **ΘΕΩΡΗΤΙΚΩΣ ΔΥΝΗΤΙΚΕΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ**

#### Φαινιτοΐνη, φαινοβαρβιτόνη, καρβαμαζεπίνη

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης που να ερευνά τη δυναμική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και σε αντισπασμωδικά. Παρόλα αυτά η φαινιτοΐνη, η φαινοβαρβιτόνη και η καρβαμαζεπίνη είναι γνωστοί ως δυναμικοί επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 3A4. Επιπρόσθετα ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των αντισπασμωδικών και των φαρμάκων που σχετίζονται στενά δομικά με την νιτρενδιπίνη, εμφανώς ελάττωσαν την βιοδιαθεσιμότητά τους. Επομένως, μπορεί να αναμένεται μία κλινικά σχετιζόμενη μείωση της βιοδιαθεσιμότητας της νιτρενδιπίνης και συνεπώς μία μείωση στην αποτελεσματικότητα. Εάν η δόση της νιτρενδιπίνης αυξηθεί κατά την συγχορήγηση με τη φαινιτοΐνη, τη φαινοβαρβιτόνη και τη 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 δυναμικώς επικίνδυνος. Έχει περιγραφεί σε ζώα ότι μετά από έγχυση Dantrolene έχει προκληθεί κοιλιακή μαρμαρυγή.

#### Κετοκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, φλουκοναζόλη.

Δεν έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης που να ερευνά το δυναμικό αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και την Κετοκοναζόλη, την ιτρακοναζόλη και την φλουκοναζόλη. Φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι γνωστό ότι αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450 3A4, και ποικίλες αλληλεπιδράσεις έχουν αναφερθεί για άλλους διϋδροπυριδινικούς ανταγωνιστές ασβεστίου. Επομένως όταν χορηγούνται από του στόματος μαζί με την νιτρενδιπίνη, μια σημαντική αύξηση στη συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης, λόγω μειωμένου μεταβολισμού πρώτης διόδου, δεν μπορεί να αποκλειστεί. Κατά την 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 έχει διεξαχθεί επίσημη μελέτη αλληλεπίδρασης για να διερευνηθεί η δυναμική αλληλεπίδραση ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και την Νεφαζοδόνη.

Αυτό το αντικαταθλιπτικό φάρμακο, έχει αναφερθεί και είναι ένα ισχυρό αναστολέας του κυτοχρώματος P450 3A4. Επομένως, δεν μπορεί να αποκλειστεί το δυναμικό μιας αύξησης των συγκεντρώσεων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα

κατά την 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, τρολεανδρομικίνη, κλαριθρομυκίνη, ροξιθρομυκίνη

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες αλληλεπίδρασης ανάμεσα στη νιτρενδιπίνη και τα παραπάνω μακρολίδια. Η Ερυθρομυκίνη, τρολεανδρομικίνη, κλαριθρομυκίνη, 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 την συγχορήγησης της με τα παραπάνω μακρολίδια ( αντιβιοτικά) δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### Ampronavir, ritonavir, indinavir, 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 των επιπέδων της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα κατά την συγχορήγησης της με αυτούς τους αναστολείς πρωτεάσης, δεν μπορεί να αποκλειστεί.

#### Quinupristin / Dalfopristin

Με βάσει την εμπειρία με τον ανταγωνιστή ασβεστίου, νιφεδιπίνη, η συγχορήγηση Quinupristin / Dalfopristin μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα της νιτρενδιπίνης στο πλάσμα. Κατά την 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.

### **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΠΟΔΕΙΧΘΗΚΕ ΟΤΙ ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ**

#### Enalapril

Ταυτόχρονη χορήγηση νιτρενδιπίνης και Enalapril δεν επηρεάζει την φαρμακοκινητική της νιτρενδιπίνης.

#### Midazolam

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

## **4.6. ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ**

### **4.6.1. ΚΥΗΣΗ**

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

### **4.6.2. ΘΗΛΑΣΜΟΣ**

Το NITRENDILAT αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της γαλουχίας. Στους αρουραίους η νιτρενδιπίνη διαπερνά το

μητρικό γάλα. Οι συγκεντρώσεις της στο γάλα αντανακλούν την πορεία στα επίπεδα του πλάσματος. Εντούτοις δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την αξιολόγηση των φαρμακοδυναμικών αποτελεσμάτων της νιτρενδιπίνης στα νεογνά.

#### 4.7. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ

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

#### 4.8. ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

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

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια	NITRENDIPINE (n=802)	Placebo (n=545)
Πολύ συχνές (≥ 10%)			
<i>Νευρικό σύστημα</i>	Πονοκέφαλος	11.0	7.5
Συχνές (≥1% & <10%)			
<i>Οργανισμός σαν σύνολο:</i>	Ασθένεια	3.4	0.9
<i>Καρδιαγγειακό σύστημα</i>	Αίσθημα παλμών	1.6	0.2
	Αγγειοδιαστολή	3.7	0.9
	Ναυτία	1.1	0.4
<i>Πεπτικό σύστημα:</i>			
<i>Μεταβολισμός &amp; διατροφικές</i>			
<i>Ανωμαλίες</i>	Οίδημα των σφυρών	5.0	1.5
<i>Νευρικό σύστημα</i>	Ζάλη	3.2	2.6
Όχι Συχνές (≥0.1% & <1%)			
<i>Καρδιαγγειακό σύστημα</i>	Πόνος στο στήθος	0.4	0.4
	Υπόταση	0.4	0.2
	Ταχυκαρδία	0.7	0.2
<i>Πεπτικό σύστημα:</i>	Κοιλιακός πόνος	0.6	0.2
	Δυσκοιλότητα	0.2	0
	Διάρροια	0.6	0.2
	Δυσπεψία	0.5	0.7
	Έμετος	0.5	0.2
<i>Μυοσκελετικό σύστημα:</i>	Μυαλγία	0.4	0
<i>Νευρικό σύστημα</i>	Νευρικότητα	0.7	0
	Τρόμος	0.1	0
	Ύλιγγος	0.9	0.4
<i>Αναπνευστικό σύστημα:</i>	Δύσπνοια	0.4	0.4
<i>Δέρμα και δερματικοί</i>			
<i>Σχηματισμοί</i>	Κνησμός	0.2	0
	Εξάνθημα	0.5	0.7
<i>Ειδικά αισθητήρια</i>	Διαταραχές της όρασης	0.5	0
	Θολή όραση	0,1	0

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση όλες τις κλινικές μελέτες με την νιτρενδιπίνη κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα (n=6720 ασθενείς, status 12.04.1997).

Συχνότητα	Ανεπιθύμητη Ενέργεια
Πολύ συχνές ( $\geq 10\%$ )	
Καρδιαγγειακό σύστημα	Αγγειοδιαστολή
Νευρικό σύστημα	Πονοκέφαλος
Συχνές ( $\geq 1\%$ & $< 10\%$ )	
Οργανισμός σαν σύνολο:	Ασθένεια
Καρδιαγγειακό σύστημα	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία
Πεπτικό σύστημα:	Ναυτία
Μεταβολισμός & διατροφικές Ανωμαλίες	Οίδημα των σφυρών
Νευρικό σύστημα	Ζάλη
Όχι Συχνές ( $\geq 0.1\%$ & $< 1\%$ )	
Καρδιαγγειακό σύστημα	Στηθάγχη, Πόνος στο στήθος
Πεπτικό σύστημα:	Υπόταση
Μυοσκελετικό σύστημα:	Κοιλιακός πόνος, Δυσκοιλιότητα,
Νευρικό σύστημα	Διάρροια, Δυσπεψία, Έμετος
Αναπνευστικό σύστημα:	Μυαλγία
Δέρμα και δερματικοί	Νευρικήτητα, Παιραισθησία,
Σχηματισμοί	Τρόμος, Ίλιγγος
Ειδικά αισθητήρια	Δύσπνοια
Ουρογεννητικό σύστημα:	Κνησμός, Εξάνθημα, κνίδωση
Σπάνιες ( $\geq 0.01\%$ & $< 0.1\%$ )	Διαταραχές της όρασης, Θολή
Πεπτικό σύστημα:	όραση
Επιπρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση απροσδόκητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών με την νιτρενδιπίνη κατηγοριοποιημένες ανά συχνότητα και οργανικό σύστημα υπολογισμένες με βάση την έκθεση των ασθενών (n=462 αναφορές, status 15.04.1997).	Συχνουρία
Πολύ σπάνιες $\leq 0,01\%$	Πολυουρία
Πεπτικό σύστημα:	Μεμονωμένες αυξήσεις ηπατικών
Δέρμα και δερματικοί Σχηματισμοί	ενζύμων
Αίμα και Λεμφικό Σύστημα	Υπερπλασία ούλων
	Γυναικομαστία
	Λευκοπενία, ακοκκιοκυττάρωση

#### 4.9. ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

##### ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ / ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

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

##### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ / ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

Το πρώτο θεραπευτικό μέτρο θα πρέπει να θεωρηθεί η πλήυση

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 κετοχολαμίνης (ειδικά σε διαταραχές του καρδιακού ρυθμού).

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

Με βάση την εμπειρία τοξικότητας με άλλους ανταγωνιστές ασβεστίου, επανειλημμένες ενδοφλέβιες χορηγήσεις calcium gluconate όγκου 10 ml ή calcium chloride 10%, ακολουθούμενες από έγχυση διαλύματος (προσοχή στην υπερασβεστιαμία) έχουν ως αποτέλεσμα την γρήγορη βελτίωση των συμπτωμάτων. Οι κετοχολαμίνες 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 την θεραπεία.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1. ΦΑΡΜΑΚΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

**Κωδικός ATC : C08CA08**

*Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία*

Η νιτρενδιπίνη, η δραστική ουσία των δισκίων NITRENDILAT είναι ένας αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου του τύπου 1,4- διυδροπυριδινών που δρα ως αντιυπερτασικό.

Ως αποκλειστής των διαύλων ασβεστίου, η νιτρενδιπίνη αναστέλλει 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 περιφερειακής αντιστάσεως
- Μείωση της παθολογικά αυξημένης αρτηριακής πίεσης
- Μία ήπια νατριουρητική επίδραση, ιδιαίτερα στην αρχή της θεραπείας

### 5.2. ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

#### ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ

Μετά την από του στόματος χορήγηση δισκίων NITRENDILAT, η δραστική ουσία νιτρενδιπίνη απορροφάται ταχέως και σχεδόν πλήρως. Ο ρυθμός απορρόφησης είναι περίπου 88%. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα επιτυγχάνονται σε 1 έως 3 ώρες μετά την χορήγηση, με μέσο όρο μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα 4,7 µg/l (νιτρενδιπίνη δισκία 10 mg) και 6,1-19 µg/l (νιτρενδιπίνη δισκία 20 mg) αντίστοιχα.

Εξ αιτίας του σημαντικού φαινομένου πρώτης διόδου, η συστηματική βιοδιαθεσιμότητα της νιτρενδιπίνης είναι 20 – 30 %.

### ΚΑΤΑΝΟΜΗ

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 πλασμαφαίρεση δεν είναι αποτελεσματικές.

### ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ / ΑΠΟΜΑΚΡΥΝΣΗ

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 την 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. ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

### 5.3.1. ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

#### ΟΞΕΙΑ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

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 την μικρή διαλυτότητα της νιτρενδιπίνης στο νερό. Πρέπει υποθεθεί, ότι η νιτρενδιπίνη υφίσταται καθίζηση από διαλύματα υψηλής συγκέντρωσης, όταν τα διαλύματα αυτά έρχονται σε επαφή με το γαστρεντερικό 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 <sub>50</sub> (mg/kg)	Όρια εμπιστοσύνης (p=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	

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ 4 ΕΒΔΟΜΑΔΩΝ ΓΙΑ ΥΠΟΞΕΙΑ ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Δόσεις μέχρι και 100 mg/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 10 mg /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 ένα από τα τέσσερα 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 νεκρωτικών μεταβολών στην περιοχή της ενδοκαρδιακής στοιβάδας της αριστερής κοιλίας (η οποία είναι ιδιαίτερος ευαίσθητη στην έλλειψη οξυγόνου) καθώς και στον θηλοειδή μυ. Το φαινόμενο που περιγράφηκε, δεν είναι επομένως πρωταρχικά τοξικό, ούτε αφορά ειδικά την νιτρενδιπίνη.

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ 3 ΜΗΝΩΝ ΓΙΑ ΥΠΟΧΡΟΝΙΑ ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Σε μια μελέτη 3 μηνών, αρουραίοι έλαβαν ημερήσιες δόσεις 30 , 100 και 300 mg νιτρενδιπίνης / kg βάρους σώματος με οισοφαγικό σωλήνα. Η δόση των 300 mg /kg βάρους σώματος, προκάλεσε μια ελαφρά αύξηση της κατανάλωσης νερού και στα δύο φύλα. Σ' αυτή την δοσολογική ομάδα, οι τιμές της ουρίας του ορού ήταν ελαφρά αυξημένες στα θηλυκά ζώα. Ιστοπαθολογικά δεν υπήρξαν ενδείξεις βλάβης. Στη μελέτη αυτή δόσεις 300 mg /kg βάρους σώματος, έγιναν ανεκτές από τα αρσενικά ζώα και δόσεις 100 mg /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 6.25 mg νιτρενδιπίνης /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 δοσολογικά 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 480 mg /kg βάρους σώματος), οδήγησαν σε πτώση της θυροξίνης του ορού. Η πτώση των επιπέδων της T<sub>4</sub> προκάλεσε αύξηση στην TSH, που οδήγησε σε ιστοπαθολογικά ανιχνεύσιμες μεταβολές, με την έννοια της TSH – εξαρτώμενης αυξημένης δραστηριότητας του θυρεοειδούς. Με ταυτόχρονη χορήγηση της T<sub>3</sub> ως θεραπεία υποκατάστασης, δεν υπήρξε αύξηση της TSH. Καμία μεταβολή στον θυρεοειδή δεν παρουσιάστηκε στα ζώα που θεραπεύτηκαν με τον τρόπο αυτό.

Απ' ευθείας τοξική βλάβη στο επιθήλιο του θυρεοειδούς, ή η διατάραξη του άξονα του υποθαλάμου της υπόφυσης, που να προκαλείται από την νιτρενδιπίνη, μπορεί να αποκλεισθεί.

Σε περισσότερους από 200 ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε νιτρενδιπίνη σε δόσεις έως και 40 mg 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 την νιτρενδιπίνη.

#### **ΕΡΕΥΝΕΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΝΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ**

Χορηγήθηκαν σε αρουραίους δόσεις 100 , 500 και 2500 ppm νιτρενδιπίνης με την τροφή τους, που αντιστοιχούν σε δόσεις σχεδόν μέχρι 125 mg /kg βάρους σώματος, για περίοδο 2 ετών.

Μετά από χορήγηση δόσης 125 mg /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 στην λειτουργία των ηπατικών κυττάρων. Ιστοπαθολογικά δεν παρατηρήθηκε καμία μεταβολή στον ηπατικό ιστό. Μετά από δόσεις 125 mg /kg βάρους σώματος, σε αρσενικούς αρουραίους και 25 mg /kg βάρους σώματος, σε θηλυκούς, παρατηρήθηκε μία διεύρυνση των εσπειραμένων στον φλοιό των επινεφριδίων. Οι μεταβολές στον φλοιό των επινεφριδίων θεωρούνται συνέπειες της επαγωγής του συστήματος ρενίνης / αγγειοτασίνης, λόγω της πτώσης της αρτηριακής πίεσης, που προκαλεί η νιτρενδιπίνη. Αυτή η επαγωγή στη συνέχεια προκαλεί την διέγερση της σπειρωματικής ζώνης.

Χορήγηση ημερήσιων δόσεων από το στόμα έως 6,25 mg 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 νιτρενδιπίνη.

#### **5.3.2. ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΕΝΕΣΗ, ΤΕΡΑΤΟΓΕΝΕΣΗ ΚΑΙ ΕΜΒΡΥΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ**

### ΕΡΕΥΝΑ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ ΣΕ ΑΡΟΥΡΑΙΟΥΣ

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

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

### ΕΜΒΡΥΟΤΟΞΙΚΕΣ Ή ΤΕΡΑΤΟΓΕΝΕΙΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

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 την μητέρα δόση 100 mg /kg βάρους σώματος, και προκάλεσε τερατογενείς σκελετικές μεταβολές. Μετά από δόση 30 mg /kg βάρους σώματος δεν παρατηρήθηκε καμία τερατογενής επίδραση.

### ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΓΕΝΝΗΣΗ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

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

### ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ

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

### ΜΕΤΑΛΛΑΞΙΟΓΕΝΕΣΗ

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

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

### 6.1. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

STARCH MAIZE, MICROCRYSTALLINE CELLULOSE, POVIDONE LAURYL SULFATE, MAGNESIUM STEARATE.

### 6.2. ΑΣΥΜΒΑΤΟΤΗΤΕΣ

Δεν υπάρχουν γνωστές ασυμβατότητες μέχρι σήμερα.

### 6.3. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ

36 μήνες σε θερμοκρασία  $\leq 25^\circ \text{C}$

### 6.4. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η νιτρενδιπίνη είναι ευαίσθητη στο φως.

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

**6.5. ΦΥΣΗ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΠΕΡΙΕΚΤΗ**

Blister από P.V.C/ PVDC χρώματος κόκκινου ή πράσινου / ALUMINIUM FOIL, που περιέχει 10 δισκία NITRENDILAT. 3 blisters συσκευάζονται σε κουτί από χαρτόνι, μαζί με την οδηγία χρήσης για τον ασθενή.

**6.6. ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ / ΧΕΙΡΙΣΜΟΥ**

Το NITRENDILAT δεν θα πρέπει να χορηγείται μετά την ημερομηνία λήξης του. Η θεραπεία με νιτρενδιπίνη 10 και 20 mg απαιτεί τακτική ιατρική παρακολούθηση.

Να φυλάσσετε σε μέρος απρόσιτο από τα παιδιά.

Σε περίπτωση φαρμακευτικών δηλητηριάσεων επικοινωνήστε με το ΚΕΝΤΡΟ ΔΗΛΗΤΗΡΙΑΣΕΩΝ . Τηλ. 210- 7793777

**6.7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

MEDILAT Ε.Π.Ε. ΛΕΩΦ. ΑΛΕΞΑΝΔΡΑΣ 117 114 75 ΑΘΗΝΑ  
ΤΗΛ. 210 6435091 – 210 6435096 FAX: 210 6435043

**7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

41996/20-6-2007

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

20 – 06 - 2007

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΕΡΙΛΗΨΗΣ ΤΩΝ**

**ΒΑΣΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

19/06/2009