

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

NITRESAN 10 mg tablety
NITRESAN 20 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Nitresan 10 mg: jedna tableta obsahuje nitrendipinum 10 mg.
Nitresan 20 mg: jedna tableta obsahuje nitrendipinum 20 mg.

Pomocné látky se známým účinkem: jedna tableta obsahuje monohydrát laktózy 74,80 mg (Nitresan 10 mg) nebo 68,20 mg (Nitresan 20 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Nitresan 10 mg: žluté ploché tablety, na jedné straně půlicí rýha, na druhé straně označení síly, průměr 7 mm.

Nitresan 20 mg: žluté ploché tablety, na jedné straně půlicí rýha, na druhé straně označení síly, průměr 7 mm.

Půlicí rýha není určena k rozlomení tablety.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba esenciální hypertenze u dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Léčba je individuální podle závažnosti onemocnění. Je obvykle dlouhodobá.

U dospělých pacientů jsou doporučené následující dávky:

Nitresan 10 mg: 1 tableta dvakrát denně (ráno a večer), což odpovídá 20 mg nitrendipinu denně.

Pokud nedojde k dostatečnému poklesu krevního tlaku, denní dávka může být v průběhu léčby zvyšována až na 2 tablety dvakrát denně, což odpovídá 40 mg nitrendipinu denně.

Nitresan 20 mg: 1 tableta jedenkrát denně (ráno), což odpovídá 20 mg nitrendipinu denně.

Pokud nedojde k dostatečnému poklesu krevního tlaku, denní dávka může být v průběhu léčby zvýšena až na dávku 1 tableta dvakrát denně, což odpovídá 40 mg nitrendipinu denně.

Maximální denní dávka je 40 mg nitrendipinu denně.

Souběžné použití nitrendipinu s inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP3A4 může vést k potřebě úpravy dávky nitrendipinu, v některých případech není možné nitrendipin souběžně s inhibitory CYP3A4 nebo induktory CYP3A4 užívat (viz bod 4.5).

Zvláštní skupiny pacientů

U starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce jater může být zpomalen metabolismus nitrendipinu, což může vést k nežádoucímu poklesu krevního tlaku. Proto se doporučuje zahájit u těchto pacientů léčbu s nejnižší možnou dávkou (10 mg nitrendipinu za den) při pečlivém monitorování klinické odpovědi, protože účinky léčivého přípravku mohou být zesíleny a/nebo prodlouženy (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba zvláštní úpravy dávkování.

Pediatrická populace

Nitrendipin není doporučen pro děti a dospívající do 18 let pro nedostatek údajů o bezpečnosti a účinnosti.

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety se užívají ráno po jídle a polykají se celé s dostatečným množstvím tekutiny (např. sklenice vody). Nesmějí se zapíjet grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5)!

Léčivá látka nitrendipin je citlivá na světlo, proto musí být tablety vyjmuty z blistru bezprostředně před užitím.

Délka léčby

Lékař rozhodne o délce léčby.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku, jiné antagonisty kalcia 1,4-dihydropyridinového typu nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Kardiogenní šok.
- Stenóza aortální a subaortální chlopně závažnějšího stupně.
- Akutní infarkt myokardu (během prvních 4 týdnů).
- Nestabilní angina pectoris.
- Souběžné podávání rifampicinu (viz bod 4.5).
- Těhotenství.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Porucha funkce jater a starší pacienti

U pacientů s poruchou funkce jater a u starších pacientů (nad 65 let) může být účinek nitrendipinu zesílen a/nebo prodloužen, což může vést k nežádoucí hypotenzi. V takových případech musí být léčba zahájena s nejnižší možnou dávkou (viz bod 4.2) a pacient musí být během léčby pečlivě monitorován. Pokud krevní tlak stále příliš klesá, může být nutné přípravek změnit. U starších pacientů je při zvyšování dávky nutná opatrnost.

Kardiální insuficience

U pacientů s nekompenzovanou srdeční insuficiencí a u pacientů se sick-sinus syndromem (pokud nejsou zabezpečeni kardiostimulací) je nezbytná zvláštní pozornost a pečlivé monitorování pacienta při podávání přípravku Nitresan. Při souběžném podávání nitrendipinu a betablokátorů je doporučováno pravidelné sledování pacienta, protože se může vyskytnout zvýšený pokles krevního tlaku (viz bod 4.5).

Angina pectoris

Stejně jako u jiných vazoaktivních látek, ve velmi vzácných případech (údaje ze spontánních hlášení) se na začátku léčby nitrendipinem může objevit angina pectoris. Údaje z klinických studií potvrzují, že výskyt anginy pectoris je méně častý (viz bod 4.8).

Systém cytochromu P450 3A4

Nitrendipin je metabolizován systémem cytochromu P450 3A4. Léky, které inhibují nebo indukují tento enzymatický systém mohou pozměnit first pass efekt nebo clearance nitrendipinu (viz bod 4.5).

Léky, které inhibují systém cytochromu P450 3A4 a proto mohou způsobovat zvýšení plazmatických koncentrací nitrendipinu, zahrnují:

- makrolidová antibiotika (např. erythromycin)
- inhibitory proteázy HIV (např. ritonavir)
- azolová antimykotika (např. ketokonazol)
- antidepresiva nefazodon, fluoxetin
- kvinupristin / dalfopristin
- kyselina valproová
- cimetidin a ranitidin

Pokud se souběžně podávají s tímto přípravkem, je potřeba monitorovat krevní tlak a v případě potřeby zvážit snížení dávky nitrendipinu (viz bod 4.5).

Nitresan obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Kontraindikované kombinace

Rifampicin výrazně indukuje systém cytochrom P450 3A4. Pokud se rifampicin užívá společně s nitrendipinem, biologická dostupnost nitrendipinu (stejně jako jiných dihydropyridinových blokátorů vápníkových kanálů) se výrazně snižuje, což snižuje jeho antihypertenzní účinek. Souběžné používání nitrendipinu a rifampicinu je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léky, které ovlivňují účinek nitrendipinu

Nitrendipin je metabolizován pomocí systému cytochromu P450 3A4, který je lokalizovaný ve střevní mukóze a v játrech. Léčiva, která jsou známa, že buď inhibují, nebo indukují tento enzymatický systém, mohou pozměnit first pass efekt nebo clearance nitrendipinu.

Pokud se souběžně podávají následující inhibitory systému cytochromu P450 3A4, je potřeba monitorovat krevní tlak, a v případě potřeby zvážit snížení dávky nitrendipinu (viz bod 4.2):

Makrolidová antibiotika (např. erythromycin, troleandomycin, klarithromycin, roxithromycin)

Nebyly prováděny žádné interakční studie, které by hodnotily interakce mezi nitrendipinem a výše zmíněnými makrolidovými antibiotiky. O těchto antibiotikách je známo, že inhibují cytochrom P450 3A4, který se podílí na metabolismu dalších léků. Proto nelze vyloučit potenciální zvýšení plazmatické koncentrace nitrendipinu, jestliže je současně podáván s makrolidovými antibiotiky (viz bod 4.4).

I když je azithromycin strukturně příbuzný s třídou makrolidových antibiotik, neinhibuje systém cytochromu P450 3A4.

Inhibitory proteázy HIV (např. ritonavir)

Nebyly prováděny žádné podrobnější studie, které by hodnotily možné interakce mezi nitrendipinem a inhibitory proteázy. Léky tohoto typu byly popsány jako účinné inhibitory systému cytochromu P450 3A4. Proto nelze vyloučit možnost zvýšení plazmatických koncentrací nitrendipinu při současném podávání těchto inhibitorů proteázy (viz bod 4.4).

Azolová antimykotika (např. ketokonazol)

Podrobné interakční studie, které by hodnotily potenciální interakce mezi nitrendipinem a azolovými antimykotiky nebyly prováděny. O lécích tohoto druhu je známo, že inhibují systém cytochromu

P450 3A4. Byly popsány různé interakce těchto léků s jinými dihydropyridinovými blokátory vápníkových kanálů. Při současném perorálním podávání těchto léků s nitrendipinem není tudíž možno vyloučit podstatné zvýšení systémové biologické dostupnosti nitrendipinu v důsledku omezení mechanismu first pass efektu (viz bod 4.4).

Nefazodon

Nebyly provedeny žádné kontrolované studie, které by zhodnotily potenciální interakce nitrendipinu s nefazodonom. Toto antidepressivní léčivo je silným inhibitorem cytochromu P450 3A4. Proto nelze vyloučit potenciální vzestup plazmatických koncentrací nitrendipinu v souvislosti se současným podáváním s nefazodonom (viz bod 4.4).

Fluoxetin

Na základě zkušeností vedlo souběžné použití strukturně podobného dihydropyridinového blokátoru vápníkových kanálů nimodipinu s antidepressivem fluoxetinem k více než 50% zvýšení plazmatických koncentrací nimodipinu.

Expozice fluoxetinu byla výrazně snížena, zatímco jeho aktivní metabolit norfluoxetin nebyl ovlivněn. Proto při souběžném používání fluoxetinu nelze vyloučit možnost klinicky významného zvýšení plazmatických koncentrací nitrendipinu (viz bod 4.4).

Kvinupristin/dalfopristin

Na základě zkušenosti se strukturně podobným dihydropyridinovým blokátorem vápníkových kanálů nifedipinem bylo zjištěno, že současné podávání kvinupristinu/dalfopristinu může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací nifedipinu (viz bod 4.4).

Kyselina valproová

Nebyly provedeny žádné podrobnější studie, které by hodnotily potenciální interakce mezi nitrendipinem a kyselinou valproovou. Protože podávání kyseliny valproové vedlo v důsledku enzymové inhibice ke zvyšování plazmatických koncentrací strukturně podobného blokátoru vápníkových kanálů nimodipinu, nelze vyloučit zvýšení plazmatických koncentrací nitrendipinu, a z toho vyplývající zvýšení jeho účinku (viz bod 4.4).

Cimetidin, ranitidin

Cimetidin a ranitidin (i když v menší míře) mohou způsobit zvýšení plazmatických hladin nitrendipinu, a tím zesílit jeho účinky (viz bod 4.4).

Antiepileptika indukující systém cytochromu P450 3A4, jako je fenytoin, fenobarbital, karbamazepin

Nebyly provedeny podrobné interakční studie, které by hodnotily potenciální interakce mezi nitrendipinem a antikonvulzivy. Nicméně je známo, že fenytoin, fenobarbital a karbamazepin jsou potenciálními induktory systému cytochromu P450 3A4. Současné podávání těchto antikonvulziv a léků se strukturou velmi blízkou nitrendipinu významně snižovalo jejich biologickou dostupnost. Lze tedy předpokládat i klinicky odpovídající snížení biologické dostupnosti nitrendipinu a následně snížení jeho účinnosti. Jestliže je dávka nitrendipinu během současného podávání s fenytoinem, fenobarbitalem nebo karbamazepinem zvýšena, měla by být po přeručení užívání antikonvulziv zase snížena.

Účinek nitrendipinu na další léky

Diuretika

Současné podávání diuretik může vést zpočátku ke zvýšenému vylučování natria močí, což zvyšuje účinek snížení krevního tlaku.

Jiné látky snižující krevní tlak

Nitrendipin může zvyšovat účinek snížení krevního tlaku při souběžném podávání antihypertenziv jako jsou:

- betablokátory (viz bod 4.4)
- inhibitory ACE
- blokátory receptorů angiotenzinu I (AT1)
- jiné blokátory vápníkových kanálů

- blokátory alfa-receptorů
- inhibitory PDE5
- α -metyldopa

Digoxin

Při současném užívání digoxinu a nitrendipinu je nutno počítat se zvýšenými plazmatickými hladinami digoxinu. Pacienti musí být monitorováni, zda se u nich neprojeví příznaky předávkování digoxinem; v případě nutnosti se doporučuje snížit dávky digoxinu.

Myorelaxancia

Trvání a intenzita účinku myorelaxancií, jako je pankuronium nebo vekuronium, mohou být zvýšeny u pacientů léčených nitrendipinem.

Interakce s jídlem

Grapefruitová šťáva

Grapefruitová šťáva inhibuje oxidační metabolismus nitrendipinu. Proto současné požívání grapefruitové šťávy vede ke zvýšení plazmatické hladiny nitrendipinu a následně k zesílení antihypertenzního účinku.

Jestliže je grapefruitová šťáva užívána pravidelně, účinek může trvat ještě nejméně 3 dny po posledním požití grapefruitové šťávy. Proto je během užívání nitrendipinu potřeba nekonzumovat grapefruit a grapefruitovou šťávu (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Nitresan je kontraindikován v průběhu těhotenství (viz bod 4.3).

Těhotenství

Údaje o podávání nitrendipinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Ve studiích provedených na zvířatech vedly dávky nitrendipinu, které byly zřetelně toxické pro matku, k lehkým malformacím u mláďat (viz bod 5.3).

Kojení

Malé množství nitrendipinu se u lidí vylučuje do mateřského mléka. Účinek nitrendipinu u novorozenců a kojenců není známý. U potkanů proniká nitrendipin do mateřského mléka. Koncentrace dosažené v mateřském mléce odrážejí průběh plazmatických hladin. Klinické studie hodnotící vylučování nitrendipinu do mateřského mléka a jeho případné nežádoucí účinky na kojenice nebyly provedeny.

Fertilita

V individuálních případech fertilizace *in vitro* byly blokátory vápníkových kanálů spojovány s reverzibilními biochemickými změnami v oblasti hlavy spermatozoí, které mohou vést ke zhoršení funkce spermií. U těch mužů, u kterých zůstávají opakované pokusy fertilizace *in vitro* neúspěšné a kde není možné najít jiné vysvětlení, je třeba zvážit jako možnou příčinu blokátory vápníkových kanálů. Na základě možného vlivu na fertilitu se má v případě plánovaného těhotenství zvážit alternativní léčba.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Léčba hypertenze může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

To platí zejména na začátku léčby, při zvýšení dávky, při převádění pacienta na jinou léčbu a v případě současného ovlivnění alkoholem.

4.8 Nežádoucí účinky

Frekvence výskytu nežádoucích účinků uvedené níže jsou definovány podle následující konvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé skupiny frekvencí jsou nežádoucí účinky uvedeny podle klesající závažnosti.

Poruchy imunitního systému

Méně časté: alergická reakce včetně kožních reakcí a alergického edému / angioedému.

Psychiatrické poruchy

Časté: úzkostné reakce.

Méně časté: problémy se spánkem.

Poruchy nervového systému

Časté: bolest hlavy (zejména na začátku léčby, přechodná).

Méně časté: závrať, únava, migréna, hypestezie, vertigo.

Poruchy oka

Méně časté: poruchy vidění.

Poruchy ucha a labyrintu

Méně časté: tinitus.

Srdeční poruchy

Časté: palpitace.

Méně časté: angina pectoris, tachykardie, arytmie, bolest na hrudi.

Není známo: infarkt myokardu.

Cévní poruchy

Časté: edém, vazodilatace, zčervenání obličeje a pokožky, pocit tepla (erytém).

Méně časté: hypotenze.

Respirační, hrudní a mediastinální poruchy

Méně časté: dyspnoe, epistaxe.

Gastrointestinální poruchy

Časté: flatulence

Méně časté: nauzea, zvracení, gastrointestinální bolest a bolest břicha, průjem, zácpa, hyperplazie dásní, sucho v ústech, dyspepsie, gastroenteritida.

Poruchy jater a žlučových cest

Méně časté: poruchy jaterní funkce (zvýšené hladiny transamináz).

Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně

Méně časté: myalgie.

Poruchy ledvin a močových cest

Méně časté: polyurie.

Celkové poruchy a reakce v místě aplikace

Časté: malátnost.

Méně časté: 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

Známky akutní intoxikace

Flush, bolesti hlavy, hypotenze (až kolaps krevního oběhu) a změny tepové frekvence (tachykardie nebo bradykardie).

Léčba

Úvodní léčebné opatření, které je třeba provést, je výplach žaludku s následnou instilací aktivního uhlí. Musí být monitorovány základní životní funkce. Pokud dojde k výraznému poklesu krevního tlaku, je indikován dopamin nebo noradrenalin. Je třeba věnovat pozornost možným nežádoucím účinkům katecholaminů (zvláště poruchám srdečního rytmu).

Při bradykardii je indikován atropin nebo orciprenalin (jako u jiných blokátorů vápníkových kanálů). Na základě zkušeností při intoxikacích jinými blokátory vápníkových kanálů nastane obvykle rychlé zlepšení příznaků po opakovaném intravenózním podání 10 ml 10% glukonanu vápenatého nebo 10% chloridu vápenatého s následným infuzním podáním kalcia (pozor na možný rozvoj hyperkalcemie). Katecholaminy byly v takových případech také účinné, avšak pouze ve vyšších dávkách. Následná léčba se musí řídit nejvýraznějšími příznaky.

Nitrendipin není dialyzovatelný, hemoperfúze a plazmaferéza pravděpodobně nejsou účinné (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: selektivní blokátory kalciových kanálů s převážně vaskulárním účinkem, dihydropyridinové deriváty, ATC kód: C08CA08.

Mechanismus účinku

Nitrendipin je blokátor vápníkových kanálů typu 1,4-dihydropyridinu, který působí jako antihypertenzivum.

Stejně jako ostatní blokátory vápníkových kanálů nitrendipin také inhibuje transmembranózní prostup iontů kalcia do buněk hladkého svalstva cév. To vede k následujícím účinkům:

- ochrana před nadměrným průnikem kalcia do buňky,
- inhibice myogenní kalcium-dependentní kontrakce cévního svalstva,
- snížení periferní cévní rezistence,
- snížení patologicky zvýšeného arteriálního krevního tlaku,
- mírný natriuretický účinek, zvláště na počátku léčby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání se nitrendipin rychle a téměř úplně vstřebává, míra absorpce je přibližně 88 %. Maximálních koncentrací v plazmě je dosaženo za 1–3 hodiny po podání, průměrná maximální koncentrace je asi 6,1–19 mikrogramů/l.

Vzhledem ke značnému first-past efektu je systémová dostupnost nitrendipinu 20–30 %.

Distribuce

Nitrendipin je asi z 96–98 % vázán na plazmatickou bílkovinu (albumin), a není tedy dialyzovatelný. Nitrendipin nemůže být odstraněn z krve hemodialýzou nebo peritoneální dialýzou. Distribuční objem v rovnovážném stavu je asi 5–9 l/kg tělesné hmotnosti.

Biotransformace/Eliminace

Po perorálním podání prochází nitrendipin výrazným first-pass metabolismem a je téměř zcela metabolizován oxidačními procesy v játrech. Metabolity jsou farmakodynamicky neúčinné. Méně než 0,1 % perorální dávky se vyloučí nezměněno močí. Nitrendipin je ve formě svých metabolitů vylučován převážně ledvinami (asi 77 % perorální dávky), zbytek se vylučuje žlučí a stolicí.

Konečný eliminační poločas nitrendipinu podaného ve formě tablet je asi 8–12 hodin. Po dosažení rovnovážného stavu nebyla pozorována žádná kumulace léčivé látky ani jejích metabolitů.

Protože je nitrendipin vylučován převážně metabolickými pochody v játrech, bude mít u pacientů s chronickým onemocněním jater prodloužený eliminační čas a 2–3krát delší biologický poločas. U pacientů s poruchou funkce ledvin není třeba žádné zvláštní úpravy dávkování.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje o bezpečnosti získané na základě konvenčních studií (toxicita po jednorázovém a opakovaném podání, genotoxicita a karcinogenita) neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. V reprodukčních studiích na modelech potkanů a králíků nebyl nitrendipin embryotoxický ani teratogenní. U opic způsoboval nitrendipin skeletální změny při toxickém dávkování pro matku (100 mg/kg tělesné hmotnosti), ale ne při dávce 30 mg/kg tělesné hmotnosti.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktózy
Kukuřičný škrob
Mikrokrytalická celulóza
Povidon 25
Sodná sůl dokusátu
Magnesium-stearát

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte při teplotě do 25 °C v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Oranžový PVC-Al blistr.
Velikosti balení: 20, 30, 50, 60 nebo 100 tablet.
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

PRO.MED.CS Praha a.s., Telčská 377/1, Michle, 140 00 Praha 4, Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Nitresan 10 mg: 58/667/07-C

Nitresan 20 mg: 58/668/07-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. 10. 2007

Datum posledního prodloužení registrace: 31. 3. 2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

20. 8. 2021