

Calendar of events – Italian and International Meetings and Courses

Acta Otorhinolaryngol Ital 2015;35:215-216

Information, following the style of the present list, should be submitted to the Editorial Secretariat of Acta Otorhinolaryngologica Italica (actaitalicaorl@rm.unicatt.it).

In accordance with the Regulations of S.I.O. and Ch.C.-F. (Art. 8) Members of the Society organising Courses, Congresses or other scientific events should inform the Secretary of the Association (A.U.O.R.L., A.O.O.I.) within the deadlines set down in the respective Statutes and Regulations.

MAY-DECEMBER 2015

CENACOLO ITALIANO DI AUDIOVESTIBOLOGIA • March 21 - May 16, 2015 • Chieti – Italy

Director: Giampiero Neri – E-mail: info@nsmcongressi.it – Website: www.nsmcongressi.it

16th WORLD CONGRESS OF RHINOLOGY • April 30 - May 2, 2015 • São Paulo – Brazil

President: Aldo Stamm – E-mail: secretaria@malulosso.com.br – Website: <http://www.rhinology2015.com/Scientific-program.htm>

VI CONGRESO IBEROAMERICANO DE IMPLANTES COCLEARES Y CIENCIAS AFINES May 20-23, 2015 • Sao Paulo – Brasil

Tel. 55 11 5081 7028

VERTIGO ACADEMY INTERNATIONAL • May 22-23, 2015 • Moscow – Russia

Chairman: O. Nuri Ozgirgin (Turkey) – Website: www.vainternational.org

102nd NATIONAL CONGRESS SIO, ITALIAN SOCIETY OF OTORHINOLARYNGOLOGY HEAD AND NECK SURGERY • May 27-30, 2015 • Rome – Italy

President: Giuseppe Spriano – Organizing Secretariat: NordEst Congressi – Tel. +39 06 68807925 – Fax +39 06 68212211 – E-mail: nec@nordestcongressi.it – Website: www.sio2015.com

3rd CONGRESS OF EUROPEAN ORL-HNS • June 7-11, 2015 • Prague – Czech Republic

President: Jan Betka – E mail: orl-hns2015@guarant.cz – Website: <http://www.europeanorl-hnsprague2015.com>

27° CONGRESSO NAZIONALE SPIGC • June 11-13, 2015 • Brescia – Italy

President: Gian Luca Pariscenti – Website: www.spigc.it

5th HANDS ON DISSECTION ADVANCED COURSE: “FROM REMOVAL TO RECONSTRUCTION IN HEAD & NECK CANCERS” • June 16-19, 2015 • Paris – France

Directors: Marco Benazzo, Department of Otolaryngology HN Surgery, University of Pavia; Fausto Giuseppe Chiesa, Department of Otolaryngology HN Surgery, IEO Milan. Organizing Secretariat: Bquadro Congressi srl, via S. Giovanni in Borgo 4, 27100 Pavia. Tel. +39 0382 302859 – Fax +39 0382 27697 – E-mail: bolla@bquadro-congressi.it – Website: www.bquadro-congressi.it

41° CONGRESSO CONVENTUS SOCIETAS ORL LATINA • July 6-8, 2015 • Torino – Italy

President: Roberto Albera, Francesco Pia

22nd INTERNATIONAL CONGRESS ON THE EDUCATION OF THE DEAF • July 6-9, 2015 • Athens – Greece

Website: www.iced2015.com

WORLD CONGRESS ON LARYNX CANCER 2015 • July 26-30, 2015 • Queensland – Australia

Website: www.wclc2015.org

**27th INTERNATIONAL COURSE ON ENDOSCOPIC SURGERY OF THE PARANASAL SINUSES & SCULL BASE
August 26-29, 2015 • Ghent – Belgium**

Course Director: Claus Bachert – Tel. +32(0)92338597 – Email: Fess@semico.be

SYMPOSIUM & 52nd INNER EAR BIOLOGY WORKSHOP • September 12-15, 2015 • Rome – Italy

Directors: Gaetano Paludetti and Diana Troiani – Website: www.ieb2015.it

2nd SIR (SOCIETÀ ITALIANA DI RINOLOGIA) NATIONAL CONGRESS • September 17-19, 2015 • Udine – Italy

President: Marco Piemonte – E-mail: nec@nordestcongressi.it – Website: www.nordestcongressi.it

V CORSO TEORICO-PRATICO DI AUDIOLOGIA E VESTIBOLOGIA**September 28-30, 2015 • Benevento – Italy**

Segreteria Scientifica: Luigi Califano, Maria Grazia Melillo – E-mail: luigi.califano@tin.it, vertigobn@hotmail.com

**INTERNATIONAL WORKSHOP “OPEN PARTIAL HORIZONTAL LARYNGECTOMIES (OPHL) VERSUS
TRANSORAL LASER MICROSURGERY (TLM) IN LARYNX CANCER”****October 8-10, 2015 • Castel Brando (TV) – Italy**

Chairman: G. Rizzotto – Email: mail@nordestcongressi.it – Websites: www.nordestcongressi.it, www.oncolarynx.it

**XXXIX CONVEGNO NAZIONALE AOOI (ASSOCIAZIONE OTORINOLARINGOLOGI OSPEDALIERI
ITALIANI) October 16-17, 2015 • Genova – Italy**

President: Felice Scasso – E-mail: nec@nordestcongressi.it – Website: www.nordestcongressi.it

7th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON MENIERE’S DISEASE AND INNER EAR DISORDERS**October 17-20, 2015 • Rome – Italy**

Website: meniere2015.eu

**VII INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON RECENT ADVANCES IN RHINOSINUSITIS AND NASAL POLYPOSIS
October 22-25, 2015 • Panama**

Information: congresors2015@gmail.com

3rd VIS (SOCIETÀ ITALIANA DI VESTIBOLOGIA) CONGRESS • October 30-31, 2015 • Modena – Italy

Website: www.vestibologyitaliansociety.com

**SIOP (SOCIETÀ ITALIANA DI OTORINOLARINGOIATRIA PEDIATRICA) NATIONAL CONGRESS
November 5-7, 2015 • Rome – Italy**

E-mail: info@formazioneeventisrl.it – Website: www.formazioneeventisrl.it

**XXXV CONGRESSO NAZIONALE SIAF – AGGIORNAMENTI IN AUDIOLOGIA INFANTILE
December 16, 2015 • Milan – Italy**

Chairman: Antonio Cesarani – Website: www.sia-f.it

JANUARY-DECEMBER 2016**CORSO DI DISSEZIONE OTOLOGICA, OTONEUROLOGICA e IMPLANTOLOGIA UDIVA
January 5-7, 2016 • Paris – France**

Course Directors: Olivier Sterkers, Daniele Bernardeschi. Info: danielle.bernardeschi@aphp.fr

6° CONGRESSO NAZIONALE CO.R.TE. • March 10-12, 2016 • Rome – Italy

President: Nicolò Scuderi – Tel. +39 06 35497114 – Email: corte@jaka.it

**15th INTERNATIONAL MEETING OF THE MEDITERRANEAN SOCIETY OF OTOTOLOGY AND AUDIOLOGY
April 28-30, 2016 • Cappadocia – Turkey**

President: S. Armagan Incesulu – Website: www.msoa2016.org

**INSTRUCTIONAL WORKSHOP EUROPEAN ACADEMY OF OTOTOLOGY AND NEURO-OTOTOLOGY
September 28 - October 1, 2016 • İzmir, Turkey**

President: O. Nuri Ozgirgin – Website: www.eaono.org

ACTA Otorhinolaryngologica Italica



Official Journal
of the Italian Society of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery

New!

www.actaitalica.it



Free download

Current Issue

Archive

E-pub

Submission on line

Available on Google Scholar

Cited In Index Medicus/
Pubmed, Science
Citation Index Expanded,
Scopus, Pubmed Central,
Doaj, Open-J Gate, Free
Medical Journals, Index
Copernicus, Socolar

*Journal Citation Reports:
Impact Factor 0.786*

Editor-in-Chief: G. Paludetti



Access the site
on your smartphone



**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

www.pacinimedica.it

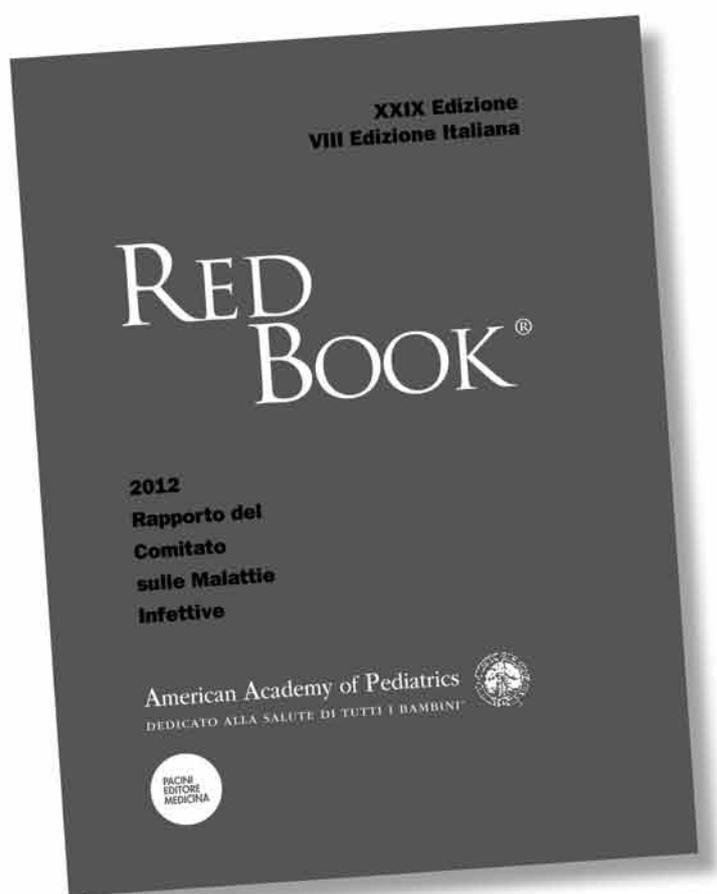
2014

NUOVA EDIZIONE

Publicato in esclusiva per l'Italia
a cura di Pacini Editore Medicina

VIII EDIZIONE ITALIANA

Prezzo di copertina Euro 75,00



PER ACQUISTARLO ON LINE COLLEGATI A
www.pacinimedicina.it

**PACINI
EDITORE
MEDICINA**

Pacini Editore SpA - Via A. Gherardesca 1 • 56121 Ospedaletto Pisa
Tel 050 31 30 11 • Fax 050 31 30 300 • www.pacinimedicina.it

EDITORIA PER LA CLASSE MEDICA

MEDICINA DEL DOLORE

Conoscere il dolore per ridurlo, controllarlo e "curarlo"

IL DOLORE ONCOLOGICO

Sebastiano Mercadante

Prefazione e direzione editoriale di Domenico Gioffrè

ISBN: 978-88-6315-732-1

2014 • Formato 14x21 cm • 120 pagine • broccura
€ 12,00



GLI ANALGESICI OPIOIDI

Oscar Corli, Silvio Garattini

Prefazione e direzione editoriale di Domenico Gioffrè

ISBN: 978-88-6315-730-7

2014 • Formato 14x21 cm • 104 pagine • broccura
€ 12,00



PACINI
EDITORE
MEDICINA

Acquistali su www.pacinimedica.it

NOVITÀ

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jares 8 mg compresse

Jares 16 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa di Jares 8 mg contiene 8 mg di betaistina dicloridrato. Una compressa di Jares 16 mg contiene 16 mg di betaistina dicloridrato.

Eccipiente con effetti noti:

Una compressa di Jares 8 mg contiene 70 mg di lattosio monoidrato. Una compressa di Jares 16 mg contiene 140 mg di lattosio monoidrato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa.

Jares 8 mg compresse: compressa di forma rotonda, di colore bianco o biancastro. Recante la sigla B8 impressa su un lato.

Jares 16 mg compresse: compressa di forma rotonda, di colore bianco o biancastro. Recante la sigla B16 impressa su un lato e una linea di frattura sull'altro lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani):

Il trattamento orale iniziale prevede l'assunzione di 8-16 mg tre volte al giorno, durante i pasti.

La dose di mantenimento solitamente è compresa fra 24 e 48 mg al giorno. La dose può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jares non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina. I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia. Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi. Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose. Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsona e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo. Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450. I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B). Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jares con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza.

Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jares non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

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

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune (≥ 1/10); comune (≥ 1/100, < 1/10); non comune (≥ 1/1.000, < 1/100); raro (≥ 1/10.000, < 1/1.000); molto raro (< 1/10.000)].

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

Patologie gastrointestinali

Raramente sono stati riportati disturbi gastrointestinali.

Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

Patologie del sistema nervoso

Occasionalmente è stata riportata sonnolenza.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01. L'attività H₁-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H₂). Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari. Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo. La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H₁. Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti. La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La betaistina è assorbita completamente dopo somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della ¹⁴C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale. L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nelle urine nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico. Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti su ratti albini non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K90, cellulosa microcristallina, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, crospovidone e acido stearico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Jares 8 mg compresse: blister in alluminio/PVC/PVDC. Disponibile in confezione da 30, 50, 100 e 120 compresse. *Jares 16 mg compresse:* blister in alluminio/PVC/PVDC. Disponibile in confezioni da 20, 30, 42, 50, 60 e 84 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfa Wassermann S.p.A Via E. Fermi 1, 65020 - Alanno (PE) - Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

8 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840017

8 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840029

8 mg compresse 100 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840031

8 mg compresse 120 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840043

16 mg compresse 20 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840056

16 mg compresse 30 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840068

16 mg compresse 42 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840070

16 mg compresse 50 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840082

16 mg compresse 60 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840094

16 mg compresse 84 compresse in blister AL/PVC/PVDC - 038840106

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 aprile 2009/8 agosto 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

10 Dicembre 2013

Jares 8 mg Compresse, 30 compresse. Prezzo € 7,75

Jares 16 mg Compresse, 20 compresse. Prezzo € 9,10

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Jarapp 24 mg compresse

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene 24 mg di betaistina dicloridrato. Eccipiente con effetti noti: Una compressa contiene 210 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa. Compressa di colore da bianco a biancastro, rotonda, biconvessa, con linea di frattura su un lato. La compressa può essere divisa in due dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La betaistina è indicata per il trattamento della sindrome di Ménière, i cui sintomi possono includere vertigini, tinnito, perdita dell'udito e nausea.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti (inclusi gli anziani):

12-24 mg due volte al giorno, durante i pasti. La posologia può essere adeguata in base alle esigenze del singolo paziente. A volte è possibile osservare miglioramenti solo dopo un paio di settimane di trattamento.

Popolazione pediatrica:

Nei bambini al di sotto dei 18 anni di età l'uso di Jarapp compresse non è raccomandato, a causa di dati insufficienti sulla sicurezza ed efficacia.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

- Feocromocitoma. Dato che la betaistina è un analogo sintetico dell'istamina, può indurre il rilascio delle catecolamine dal tumore, provocando una ipertensione grave.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda cautela nel trattamento dei pazienti con ulcera peptica o con anamnesi di ulcerazione peptica, a causa della dispepsia occasionale rilevata nei pazienti trattati con la betaistina.

I pazienti affetti da asma bronchiale e con anamnesi di ulcera peptica devono essere attentamente monitorati durante la terapia. Si raccomanda cautela nel prescrivere la betaistina ai pazienti con orticaria, eruzione cutanea o rinite allergica, a causa della possibilità di peggioramento di tali sintomi. Si raccomanda cautela nei pazienti con ipotensione grave. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non esistono casi accertati di interazioni pericolose. Esiste una segnalazione di un'interazione con etanolo e con un composto contenente pirimetamina e dapsona e un'altra di potenziamento degli effetti della betaistina con salbutamolo. Non sono stati effettuati studi d'interazione *in vivo*. Sulla base dei dati *in vitro* non si prevede, *in vivo*, un'inibizione degli enzimi del Citocromo P450. I dati *in vitro* indicano un'inibizione del metabolismo di betaistina da parte di farmaci che inibiscono le monoamino-ossidasi (MAO), incluse il sottotipo MAO-B (es. selegilina). Si raccomanda cautela quando si utilizzano contemporaneamente betaistina e inibitori delle MAO (inclusi gli inibitori selettivi MAO-B). Dato che la betaistina è un analogo dell'istamina, l'interazione di Jarapp con gli antistaminici può in teoria influenzare l'efficacia di uno di questi medicinali.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza:

Non sono disponibili dati adeguati relativi all'uso di betaistina in gravidanza. Gli studi sugli animali non sono sufficienti a dimostrare effetti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto e sviluppo postnatale (vedere paragrafo 5.3). Non è noto il rischio potenziale per l'uomo. Jarapp non deve essere usato durante la gravidanza a meno che non sia chiaramente necessario.

Allattamento:

Non è noto se la betaistina sia escreta nel latte materno. Non ci sono studi su animali relativi alla escrezione nel latte della betaistina. L'importanza del farmaco per la madre deve essere valutata in rapporto ai benefici dell'allattamento ed ai rischi potenziali per il bambino.

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

Betaistina è indicata per il morbo di Ménière e per la vertigine sintomatica. Entrambe le malattie possono influire negativamente sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Negli studi clinici specificamente condotti per investigare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari betaistina non ha avuto alcun effetto o ha avuto un effetto trascurabile.

4.8 Effetti indesiderati

I seguenti effetti indesiderati sono stati osservati con le frequenze sotto riportate nei pazienti trattati con betaistina durante studi clinici controllati verso placebo [molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$).

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea e dispepsia

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Oltre agli eventi segnalati negli studi clinici, i seguenti effetti indesiderati sono stati segnalati spontaneamente durante la commercializzazione e in letteratura. Dai dati disponibili non si può stimare una frequenza precisa che perciò è classificata come "non nota".

Disturbi del sistema immunitario

Reazioni di ipersensibilità come ad esempio l'anafilassi.

Patologie gastrointestinali

Raramente sono stati riportati disturbi gastrointestinali. Lievi disturbi gastrici (ad esempio vomito, dolore gastrointestinale, distensione addominale e gonfiore). Questi possono generalmente essere risolti con l'assunzione del farmaco durante i pasti o con la riduzione del dosaggio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Reazioni di ipersensibilità cutanea e sottocutanea, in particolare edema angioneurotico, orticaria, eruzione cutanea e prurito.

Patologie del sistema nervoso

Occasionalmente è stata riportata sonnolenza.

4.9 Sovradosaggio

Sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio. Alcuni pazienti hanno manifestato con dosi fino a 640 mg sintomi di intensità da lieve a moderata (ad esempio nausea, sonnolenza, dolore addominale). Complicazioni più gravi (ad esempio convulsioni, complicazioni polmonari o cardiache) sono state riportate in casi di sovradosaggio intenzionale di betaistina specialmente in combinazione con altri farmaci sovradosati. Il trattamento del sovradosaggio deve includere misure di supporto standard.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: preparati antivertigine, codice ATC: N07C A01

L'attività H₁-agonista della betaistina sui recettori istaminergici dei vasi sanguigni periferici è stata dimostrata nell'uomo dall'inibizione della vasodilatazione indotta dalla betaistina mediante l'antagonista dell'istamina difenidramina. La betaistina ha effetti minimi sulla secrezione acida gastrica (una risposta mediata dal recettore H₂). Non è chiaro il meccanismo d'azione della betaistina nella sindrome di Ménière. L'efficacia della betaistina nel trattamento delle vertigini può essere dovuta alla sua capacità di modificare la circolazione nell'orecchio interno o a un effetto diretto sui neuroni dei nuclei vestibolari.

Dosi orali singole di betaistina, fino a 32 mg in soggetti normali, hanno determinato la massima soppressione del nistagmo vestibolare indotto da 3 a 4 ore dopo l'assunzione della dose; le dosi più elevate si sono dimostrate più efficaci nel ridurre la durata del nistagmo. La permeabilità dell'epitelio polmonare nell'uomo è aumentata dalla betaistina. Ciò è derivato da una riduzione del tempo di clearance di un marker radioattivo dal polmone al sangue. Questa azione è prevenuta mediante un pre-trattamento orale con la terfenadina, un noto bloccante del recettore H₁. Mentre l'istamina ha effetti inotropi positivi sul cuore, non è noto se la betaistina aumenti la gittata cardiaca e il suo effetto vasodilatatore può provocare un lieve abbassamento della pressione arteriosa in alcuni pazienti. La betaistina ha poco effetto sulle ghiandole esocrine nell'uomo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La betaistina è assorbita completamente dopo la somministrazione orale e le concentrazioni plasmatiche massime della ¹⁴C-betaistina marcata si raggiungono nei soggetti a digiuno dopo circa 1 ora dall'assunzione orale.

L'eliminazione della betaistina avviene principalmente per via metabolica e i metaboliti sono successivamente eliminati principalmente per escrezione renale. L'85-90% della radioattività di una dose di 8 mg appare nelle urine nell'arco di 56 ore, con una escrezione massima che è raggiunta entro 2 ore dall'assunzione. Dopo la somministrazione orale di betaistina, i suoi livelli plasmatici sono molto bassi. Quindi, la valutazione dei parametri farmacocinetici della betaistina si basa sui dati relativi alla concentrazione plasmatica del solo metabolita acido 2-piridilacetico. Non esiste evidenza di metabolismo presistemico e non si ritiene che l'escrezione biliare sia un'importante via di eliminazione del farmaco o di uno dei suoi metaboliti. Non c'è legame o quasi con le proteine plasmatiche umane; comunque, la betaistina è soggetta a metabolismo nel fegato. Circa l'80-90% della dose assunta è escreto nelle urine.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi di tossicità a dosi ripetute della durata di 6 mesi condotti sui cani e della durata di 18 mesi condotti sui ratti albi non hanno rilevato effetti nocivi clinicamente rilevanti a dosi comprese fra 2,5 e 120 mg/kg. La betaistina non possiede alcun potenziale mutageno e non ci sono evidenze di carcinogenicità nei ratti. I test condotti su coniglie gravide non hanno rilevato evidenza di effetti teratogeni.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone K90, Cellulosa microcristallina, Lattosio monoidrato, Silice colloidale anidra, Crospovidone, Acido stearico.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blisters in Alluminio/PVC/PVDC. Disponibile in confezione da 20, 30, 40, 50, 60 e 100 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfa Wassermann S.p.A. Via E. Fermi 1, 65020 - Alano (PE) - Italia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

24 mg compresse 20 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 038836019

24 mg compresse 30 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 038836021

24 mg compresse 40 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 038836033

24 mg compresse 50 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 038836045

24 mg compresse 60 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 038836058

24 mg compresse 100 compresse in blister PVC/PVDC/AL - AIC 038836060

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10 aprile 2009/31 agosto 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

29 Novembre 2013

Jarapp 24 mg Compresse, 20 compresse. Prezzo € 12,40

Medicinale soggetto a prescrizione medica. Classe C

Yabro®



SODIO IALURONATO 0,3%

**SOLUZIONE DA NEBULIZZARE
PER SOMMINISTRAZIONE AEROSOLICA**

CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO:

L'acido ialuronico è universalmente riconosciuto come il principale componente molecolare della matrice extracellulare. Nell'apparato respiratorio è sintetizzato dai fibroblasti del rinofaringe e dell'interstizio polmonare, dalle ghiandole della sottomucosa tracheo-bronchiale, e dalle goblet cell dell'epitelio di rivestimento che lo aggiungono al muco che riveste e protegge le vie respiratorie. Grazie a questa sua distribuzione, l'acido ialuronico svolge un ruolo centrale nella fisiologia respiratoria intervenendo in molteplici meccanismi omeostatici.

L'acido ialuronico somministrato per via aerosolica penetra rapidamente e si integra nell'interstizio polmonare prevenendo la diffusione delle macromolecole e regolando la migrazione delle popolazioni cellulari che intervengono nelle reazioni flogistiche. La sua elevata idrofilia consente inoltre di idratare l'intero albero respiratorio facilitando la rimozione di cataboliti ed allergeni. Grazie alla sua capacità di integrarsi nella componente glicoproteica che riveste la mucosa pre-respiratoria interviene nella regolazione della clearance muco ciliare interferendo con potenziali fattori perturbanti allergenici o infiammatori, ambientali o endogeni.

INDICAZIONI:

L'uso di YABRO è indicato come coadiuvante nel ripristino e mantenimento delle condizioni fisiologiche dell'interstizio e delle mucose polmonari alterati nelle flogosi bronchiali croniche, come ad esempio asma e bronco pneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), ma non sostituisce la terapia farmacologica prescritta dal proprio Medico.

YABRO inoltre è indicato nel trattamento coadiuvante delle affezioni delle alte vie respiratorie quali: tonsilliti, laringiti, faringiti, rinofaringiti, sinusiti, riniti, tracheiti, sia in fase acuta che cronica; raucedine; flogosi delle corde vocali con e senza disfonia; nel migliorare il ripristino della funzionalità mucosale nella fase post-operatoria degli interventi endonasali.

YABRO si aggiunge e non sostituisce altri trattamenti terapeutici eventualmente prescritti ai pazienti.

CONTENUTO DELLA CONFEZIONE:

YABRO è una soluzione sterile da nebulizzare. La confezione contiene 10 fiale monouso da 3 ml.

COMPOSIZIONE:

Ogni fiala da 3ml contiene: sodio ialuronato (Acido ialuronico Sale Sodico), acqua, sodio cloruro.

FREQUENZA D'USO:

Si consiglia 1 fiala da 3ml al giorno come coadiuvante nei periodi di diminuita funzionalità respiratoria.

COME SI USA:

Nel trattamento delle flogosi bronchiali croniche e delle corde vocali:

1. Aprire la fiala monodose spezzandone il collo lungo la linea evidenziata;
2. Versare il contenuto della fiala nell'ampolla del nebulizzatore;
3. Nebulizzare il contenuto di una fiala tramite un apposito apparecchio per aerosolterapia;
4. Si consiglia di utilizzare apparecchi dotati di compressore in grado di garantire un'elevata capacità di flusso in uscita (valore indicativo di almeno 0,40 ml/minuto);
5. Non utilizzare apparecchi ad ultrasuoni;
6. In funzione del tipo di apparecchio usato, la completa nebulizzazione di una fiala può richiedere 6. da 15 fino a 40 minuti.

Come coadiuvante delle affezioni delle alte vie respiratorie e nel ripristino della funzionalità mucosale nella fase post-operatoria degli interventi endonasali:

1. Aprire la fiala monodose spezzandone il collo lungo la linea evidenziata;
2. Versare il contenuto della fiala di Yabro e del fiaconcino di soluzione fisiologica nell'ampolla del nebulizzatore;
3. Nebulizzare la soluzione tramite un apposito apparecchio per aerosolterapia. Si consiglia di dotare l'apparecchio aerosol dell'opportuno accessorio di doccia nasale;
4. Si consiglia di utilizzare apparecchi dotati di compressore in grado di garantire un'elevata capacità di flusso in uscita (valore indicativo di almeno 0,40 ml/minuto);
5. Non utilizzare apparecchi ad ultrasuoni;
6. La nebulizzazione attraverso doccia nasale della fiala di Yabro unitamente al fiaconcino di soluzione fisiologica può richiedere da 30 secondi a 2 minuti.

AVVERTENZE:

Non utilizzare YABRO dopo la data di scadenza riportata sulla confezione.

Non utilizzare YABRO se l'imballaggio è aperto o danneggiato.

Non sterilizzare nuovamente. YABRO è previsto solo per il monouso.

Non riutilizzare per evitare qualsiasi rischio di contaminazione.

Conservare tra 0° e 25° C. Non congelare.

Una volta aperto YABRO deve essere utilizzato immediatamente ed eliminato dopo l'uso.

Il fumo compromette l'effetto protettivo dell'acido ialuronico sulla funzionalità alveolare.

YABRO è un trattamento aggiuntivo e non sostituisce altri trattamenti prescritti dal proprio Medico.

E' opportuno consultare il proprio Medico prima di utilizzare YABRO **TENERE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI.**

INTERAZIONI:

Non sono note al momento interazioni tra YABRO ed eventuali terapie concomitanti.

Tuttavia, essendo YABRO costituito da soluzione fisiologica e acido ialuronico, un costituente naturale dei tessuti umani, tali interazioni sono, in linea di principio, da escludersi.

CONTROINDICAZIONI ED EFFETTI COLLATERALI:

Non sono note al momento controindicazioni all'uso di YABRO, né sono stati riportati effetti collaterali, tuttavia il prodotto non deve essere utilizzato in caso di ipersensibilità nota al sodio ialuronato o agli altri componenti. Qualora si verificassero effetti indesiderati si consiglia di interrompere il trattamento e consultare il proprio Medico.

DATA ULTIMA REVISIONE FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

NOVEMBRE 2012

Anno di certificazione CE: 2010



FABBRICANTE:

IBSA Farmaceutici Italia srl
Via Martiri di Cefalonia, 2
26900 Lodi (Lo) - Italy -
e-mail: info@ibsa.it

Temperatura di
conservazione



Sterile per asepsi



Lotto



Utilizzare entro il...



Monouso



Iskidrop®

NIMODIPINA



RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. ISKIDROP® 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** 30 gocce di soluzione (corrispondenti a 0,75 ml) contengono: Principio attivo: nimodipina 30 mg. Per gli eccipienti, vedere 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Gocce orali, soluzione. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1 Indicazioni terapeutiche.** Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale. **4.2 Posologia e modo di somministrazione.** Salvo diversa prescrizione medica, la dose giornaliera raccomandata è di 30 mg per 3 volte (30 gocce di soluzione per 3 volte). In pazienti con funzionalità renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare <20 ml/min), la necessità di un trattamento con ISKIDROP® dovrebbe essere considerata con cautela ed il paziente regolarmente controllato. In caso di gravi alterazioni della funzionalità renale ed epatica, eventuali effetti collaterali, come l'abbassamento della pressione arteriosa, possono essere più pronunciati; in questi casi, se necessario, la dose dovrebbe essere ridotta o sospeso il trattamento. In pazienti che sviluppano reazioni avverse la dose dovrebbe essere ridotta secondo le necessità o dovrebbe essere sospeso il trattamento. In caso di somministrazione concomitante con inibitori o attivatori del sistema CYP 3A4, può rendersi necessario una modulazione del dosaggio (vedere il paragrafo "Interazioni"). Nella profilassi e nel trattamento dei deficit neurologici ischemici conseguenti a vasospasmo cerebrale indotto da emorragia subaracnoidea, terminata la terapia parenterale, si raccomanda di proseguire la somministrazione di nimodipina per via orale per circa 7 giorni (60 mg - corrispondenti a 60 gocce di soluzione - 6 volte al giorno, ad intervalli di 4 ore). ISKIDROP® va assunto lontano dai pasti, le gocce diluite in poca acqua. Non assumere con succo di pompelmo (vedere il paragrafo "Interazioni"). L'intervallo tra le singole somministrazioni non dovrebbe essere inferiore alle 4 ore. **4.3 Controindicazioni.** ISKIDROP® non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento e nei casi di ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti. ISKIDROP® non deve essere somministrato in concomitanza con rifampicina, in quanto l'assunzione contemporanea di rifampicina può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo "Interazioni"). Una funzionalità epatica gravemente compromessa, e particolarmente la cirrosi epatica, può causare un aumento della biodisponibilità di nimodipina, dovuto ad una diminuzione del suo metabolismo legato all'effetto di primo passaggio o della sua clearance. Per questo motivo ISKIDROP® non deve essere somministrato a pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa (ad esempio cirrosi epatica). La terapia concomitante di nimodipina per via orale e farmaci antiepilettici, quali fenobarbital, fenitoina o carbamazepina è controindicata in quanto l'assunzione contemporanea di tali farmaci può ridurre significativamente l'efficacia della nimodipina (vedere paragrafo "Interazioni"). **4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego.** Anche se non vi sono evidenze che il trattamento con ISKIDROP® sia associato con un aumento della pressione endocranica, ISKIDROP® deve essere usato con cautela in presenza di edema cerebrale generalizzato o in condizioni caratterizzate da un notevole aumento della pressione endocranica. ISKIDROP® deve essere utilizzato con cautela anche nei pazienti gravemente ipotesi (pressione arteriosa sistolica <100 mmHg). In pazienti molto anziani affetti da più patologie, in pazienti con funzionalità cardiovascolare o renale gravemente compromessa (filtrazione glomerulare < 20 ml/min), la necessità di un trattamento con ISKIDROP® dovrebbe essere considerata con cautela ed il paziente regolarmente controllato. La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. I farmaci sia inibitori che induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nimodipina (vedere paragrafo "Interazioni"). Farmaci che inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4, e che quindi possono causare un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina, sono, per esempio: • Antibiotici macrolidi (es. eritromicina). • Inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir). • Antimicotici azolici (es. ketoconazolo). • Antidepressivi nefazodone e fluoxetina. • Quinupristin/dalfopristin. • Cimetidina. • Acido valproico. In caso di somministrazione concomitante con questi farmaci, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, in caso di necessità, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione.** *Effetti di altri farmaci sulla nimodipina.* La nimodipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4 localizzato sia a livello della mucosa intestinale che del fegato. I farmaci sia inibitori che induttori di questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nimodipina. L'entità e la durata di questa interazione devono essere prese in considerazione quando nimodipina è somministrata contemporaneamente ai seguenti farmaci: *Rifampicina.* Esperienze con altri calcio-antagonisti lasciano ritenere che la rifampicina accelera il metabolismo della nimodipina attraverso un processo di induzione enzimatica. Perciò l'efficacia di nimodipina potrebbe essere significativamente ridotta se somministrata con rifampicina. L'uso di nimodipina con rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo "Controindicazioni"). *Farmaci antiepilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come il fenobarbital, la fenitoina o la carbamazepina.* Una precedente terapia cronica con fenobarbital, fenitoina o carbamazepina riduce in maniera marcata la biodisponibilità della nimodipina somministrata per os. Pertanto la terapia concomitante con questi farmaci e nimodipina per via orale è controindicata (vedere paragrafo "Controindicazioni"). *Inibitori del sistema del citocromo P450 3A4.* In caso di somministrazione concomitante con i seguenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, in caso di necessità, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nimodipina (vedere paragrafo "Posologia e modo di somministrazione"). *Antibiotici macrolidi (es. eritromicina).* Non sono stati condotti studi di interazione fra antibiotici macrolidi e nimodipina. Alcuni antibiotici macrolidi sono noti come inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 e l'eventualità di un'interazione a questo livello non può essere scartata. Perciò gli antibiotici macrolidi non devono essere usati in combinazione con nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). *Lazitromicina,* anche se appartenente strutturalmente alla classe degli antibiotici macrolidi, non è un inibitore del sistema del citocromo CYP 3A4. *Inibitori delle proteasi anti-HIV (es. ritonavir).* Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e inibitori delle proteasi anti-HIV. È stato riportato che alcuni farmaci di questa classe sono potenti inibitori del sistema del citocromo P450 3A4. Per questo motivo, la possibilità di un aumento marcato e clinicamente rilevante della concentrazione plasmatica di nimodipina, in caso di sua somministrazione in concomitanza con uno di questi farmaci, non può essere esclusa (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). *Antimicotici azolici (es. ketoconazolo).* Non sono stati condotti veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e ketoconazolo. È noto che gli antimicotici azolici inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4, e varie interazioni sono state riportate per altri calcio-antagonisti diidropiridini. Quindi, nel caso siano somministrati assieme a nimodipina orale, non si può escludere un sostanziale aumento della biodisponibilità sistemica di nimodipina, dovuto ad una diminuzione del metabolismo legato all'effetto di primo passaggio (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). *Nefazodone.* Non sono stati condotti

veri e propri studi per investigare la potenziale interazione tra nimodipina e nefazodone. Questo farmaco antidepressivo è conosciuto come un potente inibitore del sistema del citocromo P450 3A4. Quindi, nel caso in cui nefazodone sia somministrato assieme a nimodipina, non si può escludere un sostanziale aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). *Fluoxetina.* La contemporanea somministrazione di nimodipina con l'antidepressivo fluoxetina allo stato stazionario ha condotto ad un aumento di circa il 50% dei livelli plasmatici di nimodipina. La concentrazione della fluoxetina è diminuita in modo marcato, mentre la concentrazione del suo metabolita attivo, norfluoxetina, non è stata influenzata. *Quinupristin/dalfopristin.* Sulla base di esperienze con il calcio-antagonista nifedipina, la somministrazione concomitante di nimodipina e quinupristin/dalfopristin può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). *Cimetidina.* La somministrazione contemporanea di nimodipina e della cimetidina (un anti-H2) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). *Acido valproico.* La somministrazione contemporanea di nimodipina e dell'acido valproico (un anticonvulsivante) può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nimodipina (vedere paragrafo "Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso"). *Ulteriori interazioni.* L'assunzione contemporanea di nimodipina e nortriptilina allo stato stazionario ha condotto ad un modesto decremento nella concentrazione della nimodipina senza influenzare i livelli plasmatici della nortriptilina. *Effetti della nimodipina su altri farmaci. Farmaci antiipertensivi.* La nimodipina può aumentare l'effetto antiipertensivo di farmaci di questa classe somministrati contemporaneamente, come, per esempio: - diuretici; - beta-bloccanti; - ACE-inibitori; - A1 antagonisti; - altri calcio-antagonisti; - alfa-bloccanti; - inibitori del PDE5; - alfa-metilidopa. Comunemente, nel caso un'associazione di questo tipo sia inevitabile, è necessario un monitoraggio del paziente particolarmente attento. *Zidovudina.* In uno studio sulla scimmia la simultanea somministrazione endovenosa del farmaco anti-HIV zidovudina e di nimodipina in bolo ha indotto un incremento significativo della AUC per la zidovudina con una significativa riduzione del suo volume di distribuzione e della clearance. *Interazioni fra farmaco e alimenti. Succo di pompelmo.* Il succo di pompelmo inibisce il metabolismo ossidativo della diidropiridina. L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e nimodipina aumenta la concentrazione plasmatica e la durata dell'azione di quest'ultima, a causa di una diminuzione del suo metabolismo legato all'effetto di primo passaggio o della sua clearance. Come conseguenza di ciò, l'effetto antiipertensivo della nimodipina può risultare aumentato. Questo fenomeno si può verificare almeno per 4 giorni dopo l'ultima ingestione di succo di pompelmo. L'ingestione di pompelmo o succo di pompelmo deve quindi essere evitata durante il trattamento con nimodipina. *Casi in cui non si è evidenziata un'interazione. Alopèridolo.* La contemporanea somministrazione di nimodipina allo stato stazionario a pazienti in trattamento individuale a lungo termine con alopèridolo non ha messo in evidenza nessuna potenziale reciproca interazione. La contemporanea somministrazione di nimodipina per via orale e di diazepam, digossina, glibenclamide, indometacina, ranitidina e warfarina non ha messo in evidenza nessuna potenziale reciproca interazione. **4.6 Gravidanza e allattamento.** ISKIDROP® non deve essere somministrato in gravidanza o durante l'allattamento (vedere paragrafo "Controindicazioni"). Fertilizzazione in-vitro: In singoli casi di fertilizzazione in-vitro i calcio-antagonisti sono stati associati con cambiamenti biochimici reversibili nella testa degli spermatozoi, con possibile conseguente riduzione della funzionalità spermatica. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** La capacità di guidare e di impiego di macchinari può essere compromessa in relazione alla possibile comparsa di vertigini. **4.8 Effetti indesiderati.** Nella Tabella 1 sono riportate le reazioni avverse correlate al farmaco, segnalate in diversi studi clinici con nimodipina avente indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale", ordinate in base alle categorie di frequenza secondo CIOMS III (in studi contro placebo 703 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 692 con placebo, in studi in aperto 2.496 pazienti sono stati trattati con Nimodipina). Status 31 agosto 2005.

Tabella 1: tutte le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti in diversi studi clinici con indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici correlati a vasospasmo cerebrale" Descrizione clinica	Comune da ≥1% a <10%	Non comune da ≥0,1% a <1%	Raro da ≥0,01% a <0,1%	Molto raro <0,01%
Alterazioni del sangue e sistema linfatico				
Cambiamenti nella conta delle cellule ematiche		Trombocitopenia		
Alterazioni del sistema immunitario				
Reazioni acute di ipersensibilità		Reazione allergica Rash		
Alterazioni del sistema nervoso				
Sintomi cerebrovascolari non specifici		Mal di testa		
Alterazioni cardiache				
Aritmie non specifiche		Tachicardia	Bradycardia	
Alterazioni del sistema vascolare				
Sintomi cardiovascolari non specifici		Ipotensione Vasodilatazione		
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale				
Sintomi gastrointestinali		Nausea	Ileo	
Alterazioni del sistema epatobiliare				
Reazioni epatiche leggere o moderate			Aumento transitorio degli enzimi epatici	

Nella Tabella 2 sono riportate le reazioni avverse correlate al farmaco, segnalate in diversi studi clinici con nimodipina avente indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici", ordinate in base alle categorie di frequenza secondo CIOMS III (in studi contro placebo 1.594 pazienti sono stati trattati con Nimodipina e 1.558 con placebo, in studi in aperto 8.049 pazienti sono stati trattati con Nimodipina; status 20 ottobre 2005) e dati di post-marketing (status: ottobre 2005). Le reazioni avverse segnalate come "comuni" erano osservate con una frequenza inferiore al 2%.

Tabella 2: tutte le reazioni avverse al farmaco segnalate nei pazienti in diversi studi clinici con indicazione "Prevenzione e terapia di deficit neurologici ischemici" Descrizione clinica	Comune da ≥1% a <10%	Non comune da ≥0,1% a <1%	Raro da ≥0,01% a <0,1%	Molto raro <0,01%
---	--------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------	-----------------------------

Alterazioni del sistema immunitario

Reazioni acute di ipersensibilità		Reazione allergica Rash		
-----------------------------------	--	----------------------------	--	--

Alterazioni del sistema nervoso

Sintomi cerebrovascolari non specifici		Mal di testa Capogiri		
Sintomi neurologici non specifici		Senso di vertigine Ipercinesia Tremori		

Alterazioni cardiache

Aritmie non specifiche		Palpitazioni Tachicardia		
------------------------	--	-----------------------------	--	--

Alterazioni del sistema vascolare

Sintomi cardiovascolari non specifici	Ipotensione Vasodilatazione	Sincope Edema		
---------------------------------------	--------------------------------	------------------	--	--

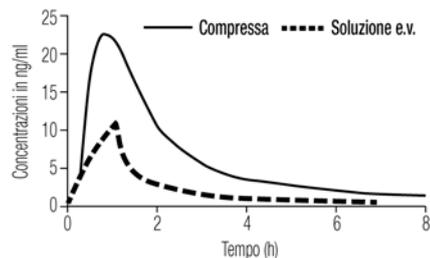
Alterazioni dell'apparato gastrointestinale

Sintomi gastrointestinali		Costipazione Diarrea Flatulenza		
---------------------------	--	---------------------------------------	--	--

4.9 Sovradosaggio. Sintomi da intossicazione che devono essere considerati a seguito di sovradosaggio acuto sono: arrossamento del viso, cefalea; marcata ipotensione, tachicardia o bradicardia; disturbi gastrointestinali e nausea. Trattamento: sospendere immediatamente la somministrazione del farmaco. Quale misura di emergenza potrebbe essere considerata la lavanda gastrica con aggiunta di carbone vegetale. In caso di ipotensione grave dovrebbe essere somministrata dopamina o noradrenalina per via endovenosa. Diversamente la terapia deve essere diretta ad eliminare i sintomi principali, in quanto non si conosce alcun antidoto specifico. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE.**

5.1 Proprietà farmacodinamiche. Categoria farmacoterapeutica: calcio-antagonista; codice ATC: C08CA06. La nimodipina è un calcio antagonista appartenente alla classe delle 1,4 diidropiridine, che differisce dagli altri calcio antagonisti per la sua spiccata selettività di azione a livello del distretto cerebrale. Grazie alla sua elevata lipofilia la nimodipina supera facilmente la barriera ematoencefalica. Negli studi sull'animale la nimodipina si lega con elevata affinità e selettività ai canali del Ca²⁺ di tipo L, bloccando, in questo modo, l'afflusso intracellulare del calcio attraverso la membrana. La nimodipina protegge i neuroni e stabilizza la loro funzionalità, promuove il flusso sanguigno cerebrale ed aumenta la resistenza all'ischemia attraverso un'azione sui recettori neuronali e cerebrovascolari collegati ai canali del calcio. Negli stati patologici associati ad un aumento dell'afflusso intracitoplasmatico del calcio nelle cellule nervose, ad esempio in corso di ischemia cerebrale, si ritiene che la nimodipina migliori la stabilità e la capacità funzionale di questi elementi cellulari. Il blocco selettivo dei canali del calcio in alcune aree encefaliche, come l'ippocampo e la corteccia, può forse spiegare l'effetto positivo della nimodipina sull'apprendimento e sui deficit mnemonici osservati in diversi modelli animali. Lo stesso meccanismo molecolare è probabilmente alla base dell'effetto vasodilatatorio a livello cerebrale e di promozione del flusso ematico della nimodipina osservato negli animali e nell'uomo. Le sue proprietà terapeutiche sono legate alla capacità di inibire la contrazione della cellula muscolare liscia indotta dai calcio-ioni. Con l'impiego di nimodipina possono essere prevenute o risolte le vasocostrizioni indotte in vitro tramite differenti sostanze vasoattive (quali serotonina, prostaglandine, istamina) e le vasocostrizioni causate dal sangue o dai suoi prodotti di degradazione. Nimodipina esercita inoltre effetti neuro- e psicofarmacologici. Ricerche condotte in pazienti affetti da disturbi cerebrovascolari acuti, hanno permesso di evidenziare che la nimodipina dilata i vasi cerebrali ed incrementa il flusso ematico cerebrale, il quale risulta di norma più consistentemente incrementato nei distretti cerebrali lesi ed ipoperfusi, che non nelle aree sane. Altri studi hanno dimostrato che ciò non conduce a fenomeni di furto. Con l'impiego di nimodipina si ottiene una significativa riduzione dei deficit neurologici ischemici e della mortalità a seguito di vasospasmo da emorragia subaracnoidea di origine aneurismatica. Il miglioramento è significativo solo nei pazienti con vasospasmo cerebrale da emorragia subaracnoidea. Concentrazioni di nimodipina sino a 12,5 ng/ml sono state rilevate nel fluido cerebrospinale di pazienti trattati per emorragia subaracnoidea. È stato dimostrato clinicamente che la nimodipina migliora i disturbi della memoria e della concentrazione nei pazienti con funzione cerebrale compromessa. Altri tipici sintomi vengono anche favorevolmente influenzati come è stato dimostrato mediante la valutazione dell'impressione clinica globale, la valutazione dei disturbi individuali, l'osservazione del comportamento e le prove psicometriche. **5.2 Proprietà farmacocinetiche.** *Assorbimento.* Il principio attivo nimodipina, somministrato per via orale, è praticamente assorbito in modo completo. La sostanza attiva immo modificata ed i suoi primi metaboliti, dopo il primo passaggio, sono rilevati nel plasma già 10-15 minuti dopo l'assunzione della compressa. A seguito di somministrazione di dosi orali multiple (3 x 30 mg/die), le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) risultano nell'anziano pari a 7,3-43,2 ng/ml e vengono raggiunte dopo 0,6-1,6 h (t_{max}). Singole dosi di 30 mg e 60 mg in soggetti giovani raggiungono rispettivamente delle concentrazioni plasmatiche di picco medie pari a 16±8 ng/ml e 31±12 ng/ml. La concentrazione plasmatica di picco e l'area sotto la curva della concentrazione/tempo aumentano proporzionalmente alla dose fino alla massima dose studiata (90 mg). Concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario di 17,6 - 26,6 ng/ml, si raggiungono dopo infusione e.v. continua di 0,03 mg/kg/h. Dopo bolo e.v. le concentrazioni plasmatiche di nimodipina declinano in maniera bifasica con emivita di 5-10 minuti e circa 60 minuti. Il volume di distribuzione calcolato (Vss nel modello a due compartimenti) per la somministrazione e.v. risulta di 0,9-1,6 l/kg di peso corporeo. La clearance sistemica totale è di 0,6-1,9 l/h/kg. *Legame proteico e distribuzione.* La nimodipina si lega alle proteine plasmatiche per il 97-99%. Nell'animale da esperimento trattato con nimodipina marcata ¹⁴C la radioattività supera la barriera placentare. È verosimile una distribuzione analoga anche nella donna per quanto manchino evidenze sperimentali in questo senso. Nel ratto, la nimodipina e/o i suoi metaboliti compaiono nel latte ad una concentrazione molto più alta che nel plasma materno. Nella donna, il farmaco immo modificato compare nel latte a concentrazioni dello stesso ordine di grandezza che nel plasma materno. Dopo somministrazione orale ed endovenosa la nimodipina può essere dosata nel fluido cerebrospinale a concentrazioni pari a circa lo 0,5% di quelle rilevate nel plasma. Queste corrispondono circa alle concentrazioni di principio attivo libero nel plasma. *Metabolismo, eliminazione ed escrezione.* Il metabolismo della nimodipina avviene attraverso il sistema del citocromo P450 3A4, principalmente mediante deidrogenazione dell'anello diidropiridinico e

deesterificazione ossidativa dell'estere, la quale rappresenta con l'idrossilazione dei gruppi etilici 2 e 6 e la glucuronidazione, le ulteriori importanti tappe metaboliche. I tre metaboliti primari che compaiono nel plasma possiedono un'attività residua terapeuticamente non significativa o nulla. Sono sconosciuti gli effetti di induzione ed inibizione sugli enzimi epatici. Nell'uomo i metaboliti vengono escreti per circa il 50% attraverso l'emuntorio renale, e per il 30% con la bile. Le cinetiche di eliminazione sono lineari. L'emivita della nimodipina si colloca tra 1,1 e 1,7 ore. L'emivita terminale di 5-10 ore non è rilevante al fine di stabilire l'intervallo tra i dosaggi.



Curve della concentrazione plasmatica media di nimodipina dopo somministrazione orale di 30 mg nella formulazione compresse, e dopo infusione e.v. di 0,015 mg/kg per 1 h (n=24 volontari anziani). *Biodisponibilità.* A seguito del rilevante metabolismo di primo passaggio (circa 85-95%), la biodisponibilità assoluta risulta del 5-15%. **5.3 Dati preclinici di sicurezza.** Dati preclinici basati su studi convenzionali a dosi singole e ripetute non rivelano rischi particolari per gli esseri umani in riferimento a tossicità, genotossicità, carcinogenesi e fertilità sia maschile che femminile. In ratti in gravidanza, dosi uguali o maggiori di 30 mg/kg/die inibivano la crescita fetale causando una diminuzione del peso del feto. Una dose di 100 mg/kg/die risultava letale per il feto. Non si è avuta evidenza di teratogenicità. In conigli non si sono osservate embriotossicità e teratogenicità fino ad una dose di 10 mg/kg/die. In uno studio peri-postnatale nei ratti, sono stati osservati a dosi uguali o maggiori di 10 mg/kg/die mortalità e ritardo nello sviluppo fisico. Questi risultati non sono stati confermati dagli studi successivi.

Tossicità acuta

Specie animale	Sesso	Via di somministrazione	DL ₅₀ (mg/kg)	Intervallo di confidenza per p ≤ 0,05
Topo	M	per os	3562	(2746-4417)
Topo	M	e.v.	33	(28-38)
Ratto	M	per os	6599	(5118-10003)
Ratto	M	e.v.	16	(14-18)
Coniglio	F	per os	circa 5000	
Coniglio	F	e.v.	circa 2,5	
Cane	M - F	per os	fra 1000 e 2000	
Cane	M - F	e.v.	circa 4,5	

La differenza tra i valori di DL₅₀ dopo somministrazione orale ed endovenosa indica come, dopo la somministrazione di dosaggi elevati, di una formulazione in sospensione orale, l'assorbimento del principio attivo risulti incompleto o ritardato. I sintomi di avvelenamento dopo somministrazione orale sono stati osservati soltanto nel topo e nel ratto e sono rappresentati da lieve cianosi, grave riduzione della motilità e dispnea. Dopo somministrazione e.v., questi segni di avvelenamento associati a convulsioni tonico-cloniche, sono stati osservati in tutte le specie studiate. *Studi di Tollerabilità subcronica.* Gli studi condotti nel cane alla dose orale di 10 mg/kg hanno indotto calo del peso corporeo, diminuzione di ematocrito, emoglobina ed eritrociti; incremento della frequenza cardiaca ed alterazioni della pressione arteriosa. *Studi di Tollerabilità cronica.* Dosaggi orali fino a circa 90 mg/kg/die per due anni sono stati ben tollerati dal topo. In uno studio di un anno sui cani è stata indagata la tollerabilità sistemica di dosi di nimodipina sino a 6,25 mg/kg/die. Dosi fino a 2,5 mg/kg sono risultate innocue, mentre 6,25 mg/kg hanno causato modificazioni elettrocardiografiche dovute a disturbi del flusso ematico miocardico. Comunque, a questo dosaggio non si sono riscontrate alterazioni istopatologiche a livello cardiaco. *Studi sulla Tossicologia della riproduzione.* *Studi di fertilità nei ratti.* Dosaggi fino a 30 mg/kg/die non hanno modificato la fertilità del ratto maschio e femmina né quella delle successive generazioni. *Studi di embriotossicità.* La somministrazione di 10 mg/kg/die a ratte gravide non ha messo in evidenza effetti dannosi mentre dosaggi di 30 mg/kg/die e più hanno inibito la crescita inducendo un ridotto peso fetale e, a 100 mg/kg/die, hanno indotto un incremento delle morti embrionali intrauterine. Gli studi di embriotossicità condotti nel coniglio con dosaggi orali fino a 10 mg/kg/die non hanno messo in evidenza alcun effetto teratogeno od embriotossico. *Sviluppo perinatale e post-natale nei ratti.* Al fine di valutare lo sviluppo perinatale e post-natale sono stati condotti degli studi nel ratto con dosi fino a 30 mg/kg/die. In uno studio con 10 mg/kg/die e più si è osservato un incremento sia della mortalità perinatale che post-natale ed un ritardato sviluppo fisico. Tali risultati non sono stati confermati in studi successivi. *Studi specifici di tollerabilità.* *Cancerogenesi.* In uno studio a vita sul ratto trattato per 2 anni con dosaggi fino 1800 parti per milione (circa 90 mg/kg/die) nel mangime non si è evidenziato alcun potenziale oncogenico. Analoghi risultati sono stati ottenuti nel topo trattato per 21 mesi in uno studio a lungo termine con 500 mg/kg/die per os. *Mutagenesi.* La nimodipina è stata validata in numerosi studi di mutagenesi che non hanno messo in evidenza effetti mutageni di rilievo di induzione genica e di mutazioni cromosomiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1 Elenco degli eccipienti. Macrogllicerolo idrossistearato, Etanolo (96%). **6.2 Incompatibilità.** In mancanza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali. **6.3 Periodo di validità.** A confezione integro: 3 anni. Dopo prima apertura del flacone 1 mese. **6.4 Speciali precauzioni per la conservazione.** Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. Non refrigerare. **6.5 Natura e contenuto del contenitore.** Flacone da 25 ml di vetro ambrato, contagocce inserito e tappo a vite. **6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione.** Non disperdere il flacone nell'ambiente dopo l'uso. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** MDM S.p.A., Viale Papiniano, 22/b - 20123 Milano. **8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** ISKIDROP® 30 mg/0,75 ml gocce orali, soluzione: AIC n. 038071015. **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Maggio 2008. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Luglio 2010.

ISKIDROP® 30 mg/0,75 ml gocce orali
Flacone da 25 ml € 16,50
Classe C RR

