

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

---

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIFEDICOR 20 mg/ml gocce orali, soluzione

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

100 ml di soluzione contengono:

- NIFEDIPINA.....g 2

Eccipiente:

- Polietilenglicole 200.....q.b. a ml 100

20 gocce contengono: 10 mg di nifedipina.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione limpida intensamente colorata in giallo contenente nifedipina 20 mg/ml.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della cardiopatía ischemica

- angina pectoris cronica-stabile (angina da sforzo)
- angina pectoris vasospastica (angina di Prinzmetal, angina variante)

Trattamento dell'ipertensione arteriosa

Trattamento delle crisi ipertensive

Trattamento della Sindrome di Reynaud (primaria e secondaria)

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Dosaggio

Il trattamento va possibilmente adattato alle necessità individuali in funzione della gravità della malattia e della risposta del paziente.

Inoltre, in relazione al quadro clinico individuale, la dose basale deve essere raggiunta gradualmente.

Qualsiasi aggiustamento ai dosaggi superiori o inferiori deve essere effettuato solo sotto controllo medico.

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa può rendersi necessario un accurato controllo della situazione pressoria e, nei casi gravi, una riduzione del dosaggio.

Salvo diversa prescrizione medica, per l'adulto valgono le seguenti direttive posologiche:

##### 1. in caso di cardiopatía ischemica:

- angina pectoris cronica-stabile 20 gocce (=10 mg), 3 volte al dì  
(angina da sforzo)
- angina pectoris vasospastica 20 gocce (=10 mg), 3 volte al dì  
(angina di Prinzmetal, angina variante)

Se necessario, il dosaggio può essere incrementato gradualmente in funzione delle esigenze individuali fino ad un massimo di 60 mg al giorno (40 gocce 3 volte al dì).

2. in caso di ipertensione: 20 gocce (=10 mg), 3 volte al dì

Se necessario, il dosaggio può essere incrementato gradualmente in funzione delle esigenze individuali fino ad un massimo di 60 mg al giorno (40 gocce 3 volte al dì).

3. in caso di crisi ipertensiva: a giudizio del medico 10-20 mg die  
in dose singola corrispondenti a:  
20 o 40 gocce

Qualora l'effetto sulla pressione arteriosa fosse insufficiente, possono essere somministrate altre 20 gocce (=10 mg) dopo circa 30 minuti.

Se gli intervalli tra le dosi dovessero essere più brevi e/o la dose più elevata, si potrebbero manifestare pericolose condizioni di ipotensione.

4. in caso di Sindrome di Reynaud: 20 gocce (=10 mg), 3 volte al dì

Se necessario, il dosaggio può essere incrementato gradualmente in funzione delle esigenze individuali fino ad un massimo di 60 mg al giorno (40 gocce 3 volte al dì).

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nifedidor nei bambini e adolescenti al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

I dati al momento disponibili per l'uso di nifedipina dell'ipertensione sono descritti nel paragrafo 5.1.

#### Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico curante. In relazione alla pronunciata attività antiischemica ed antiipertensiva il trattamento con NIFEDICOR dovrebbe essere sospeso gradualmente, in particolare quando vengano impiegati dosaggi elevati.

#### Somministrazione

La contemporanea assunzione di alimenti determina un ritardo, ma non una riduzione, dell'assorbimento.

In caso di dosi singole di 40 gocce (=20 mg), l'intervallo di tempo compreso tra due assunzioni non dovrebbe essere inferiore a 2 ore.

Diluire le gocce in acqua ed assumerle immediatamente.

Assumere le gocce non diluite per via sublinguale se si desidera un'azione particolarmente pronta.

### 4.3 Controindicazioni

La nifedipina non deve essere somministrata ai pazienti con accertata ipersensibilità nota al principio attivo o ad uno degli eccipienti.

Gravidanza accertata o presunta ed in corso di allattamento.

#### **MARCATA STENOSI AORTICA.**

La nifedipina non deve essere usata in caso di shock cardiovascolare.

La nifedipina non deve essere usata in caso di terapia concomitante con rifampicina in quanto l'induzione enzimatica non consente di ottenere livelli plasmatici efficaci di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

Nifedipina nella formulazione a rilascio immediato è controindicata nell'angina instabile e dopo

infarto miocardico recente (**ALMENO 4 SETTIMANE DALL'INFARTO MIOCARDICO**).

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda prudenza in caso di marcata ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), manifesta insufficienza cardiaca, in caso di stenosi aortica severa ed in pazienti in trattamento con farmaci  $\beta$ -bloccanti o farmaci ipotensivi.

Il principio attivo, nella formulazione a rilascio immediato, può indurre un'eccessiva caduta pressoria con tachicardia riflessa che potrebbe dare luogo a complicanze cardiovascolari. Come con altre sostanze vasoattive molto raramente può, inoltre, manifestarsi angina pectoris (dati raccolti da segnalazioni spontanee) con formulazioni a rilascio immediato di nifedipina, in particolare all'inizio del trattamento. I dati raccolti da studi clinici confermano che gli attacchi di angina pectoris si manifestano in modo non comune.

Nei pazienti che soffrono di angina pectoris possono verificarsi un aumento della frequenza, della durata e della severità degli attacchi di angina pectoris, in particolare all'inizio del trattamento.

In casi isolati è stata riportata l'insorgenza di infarto miocardico, sebbene non sia stato possibile distinguere tali episodi dal corso naturale della malattia di base.

Esistono alcune segnalazioni relative all'aumento di mortalità e morbilità nel trattamento della cardiopatia ischemica specialmente con dosaggi superiori a 60 mg/die. **Il trattamento con nifedipina nella formulazione a breve durata di azione può aggravare l'angina pectoris.** Non esistono **prove** che l'uso della nifedipina a rilascio immediato sia efficace nella prevenzione secondaria dell'infarto miocardico.

Nifedipina non deve essere usata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano il trattamento con nifedipina. La nifedipina deve essere riservata alle donne con grave ipertensione che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.6). **In corso di gravidanza (vedi paragrafo 4.3 Controindicazioni) in situazioni di emergenza ipertensiva, quali ad esempio l'eclampsia il farmaco deve essere utilizzato sotto la responsabilità e lo stretto controllo del medico. Si raccomanda un accurato controllo della pressione arteriosa quando si somministri nifedipina in associazione a solfato di magnesio per via endovenosa, a causa di una possibile eccessiva caduta pressoria che può danneggiare sia la madre che il feto.**

Si raccomanda di non usare nifedipina durante l'allattamento al seno poiché è stato dimostrato che viene escreta nel latte materno e gli effetti dell'assorbimento orale di piccole quantità del principio attivo non sono noti (vedere paragrafo 4.6).

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa può rendersi necessario un accurato controllo della situazione pressoria e, nei casi gravi, una riduzione del dosaggio.

Durante il trattamento di pazienti diabetici o a rischio diabetico, dev'essere accuratamente controllata la glicemia; se compare iperglicemia la terapia deve essere sospesa.

Nei pazienti sotto dialisi, affetti da ipertensione maligna e insufficienza renale irreversibile con ipovolemia, occorre prestare attenzione in quanto si può verificare un notevole calo pressorio a causa della vasodilatazione.

La nifedipina è metabolizzata dal sistema del citocromo P450 3A4. Farmaci che sono noti inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono modificare anche l'effetto di primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci che sono deboli o moderati inibitori del sistema citocromo P450 3A4, che quindi possono portare ad un incremento della concentrazione plasmatica di nifedipina, sono per esempio:

- antibiotici macrolidi (es. eritromicina),
- inibitori della proteasi anti-HIV (es. ritonavir),
- antimicotici azolici (es. chetoconazolo),
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina,
- quinupristin/ dalfopristin,

- acido valproico,
- cimetidina.

In caso di somministrazione contemporanea di questi farmaci, si deve monitorare la pressione arteriosa e, se necessario, deve essere considerata una riduzione della dose di nifedipina.

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla nifedipina:

la nifedipina è metabolizzata dal sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia nella mucosa intestinale che nel fegato. Farmaci che sono noti inibitori o induttori di questo sistema enzimatico possono alterare anche l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Si deve tenere in considerazione sia il dosaggio che la durata di interazione quando nifedipina è somministrata insieme con i seguenti farmaci:

##### **Rifampicina:**

La rifampicina è un potente induttore del sistema del citocromo P450 3A4 ed accelera il metabolismo della nifedipina, riducendone potenzialmente l'efficacia. Dopo la somministrazione contemporanea con rifampicina, la biodisponibilità della nifedipina è nettamente ridotta e di conseguenza la sua efficacia è diminuita. Per tale motivo l'impiego di nifedipina in combinazione con rifampicina risulta controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Dopo la somministrazione contemporanea con questi farmaci, si deve monitorare la pressione arteriosa e, se necessario, deve essere considerata una riduzione della dose di nifedipina.

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

Non sono stati condotti studi di interazione tra nifedipina e antibiotici macrolidi. Alcuni antibiotici macrolidi sono noti per inibire il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di alcuni farmaci. Quindi non si può escludere la possibilità di un aumento della concentrazione plasmatica della nifedipina dopo la somministrazione contemporanea di entrambi i farmaci (vedere paragrafo 4.4).

L'azitromicina non è un inibitore del citocromo P450 3A4, nonostante abbia una struttura chimica legata alla classe degli antibiotici macrolidi.

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

Non è stato ancora eseguito uno studio clinico per indagare la potenziale interazione farmacologica tra nifedipina e alcuni inibitori della proteasi anti-HIV. I farmaci che appartengono a questa classe sono noti inibitori del sistema citocromo P450 3A4. Inoltre questi medicinali hanno mostrato di inibire *in vitro* il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di nifedipina. Quando questi farmaci sono somministrati insieme con nifedipina, non può essere escluso un aumento considerevole della concentrazione plasmatica di nifedipina dovuto ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e alla diminuzione dell'eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

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

Non è stato ancora eseguito uno studio formale di interazione che indaga sulla potenziale interazione farmacologica tra nifedipina e alcuni antimicotici azolici. È noto che i farmaci di questa classe sono inibitori del sistema del citocromo P450 3A4. Quando sono somministrati per via orale insieme con nifedipina, non può essere escluso un aumento considerevole della biodisponibilità sistemica di nifedipina dovuto ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

### **Fluoxetina**

Non è stato ancora eseguito uno studio clinico che indaga sulla possibile interazione farmacologica tra nifedipina e fluoxetina. È stato dimostrato che la fluoxetina inibisce *in vitro* il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Perciò non può essere escluso un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina a seguito della somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

### **Nefazodone**

Non è stato ancora eseguito uno studio clinico che indaga sulla possibile interazione farmacologica tra nifedipina e nefazodone. È noto che il nefazodone inibisce il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di altri farmaci. Di conseguenza non si può escludere un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina in seguito alla somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

### **Quinupristin/Dalfopristin**

La somministrazione simultanea di quinupristin / dalfopristin e nifedipina può aumentare la concentrazione plasmatica di nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

### **Acido valproico**

Non sono stati ancora eseguiti studi formali tesi a valutare la potenziale interazione farmacologica tra nifedipina e acido valproico. Tuttavia poiché quest'ultimo ha mostrato di aumentare la concentrazione plasmatica della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso inibizione enzimatica, non si può escludere un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina e quindi un aumento della sua efficacia (vedere paragrafo 4.4).

### **Cimetidina**

La cimetidina aumenta la concentrazione plasmatica di nifedipina e può potenziarne l'effetto antiipertensivo a causa dell'inibizione del citocromo P450 3A4 (vedere paragrafo 4.4).

### **Altri studi**

#### **Cisapride**

La somministrazione simultanea di cisapride e nifedipina può condurre ad un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina.

### **Antiepilettici induttori del sistema citocromo P450 3A4 come fenitoina, carbamazepina e fenobarbitale**

La fenitoina è un induttore del sistema citocromo P450 3A4. La somministrazione contemporanea di fenitoina con nifedipina determina una riduzione della biodisponibilità della nifedipina e di conseguenza è ridotta la sua efficacia. Qualora i due farmaci siano somministrati contemporaneamente deve essere monitorata la risposta clinica a nifedipina e, se necessario, deve essere considerato un aumento della dose di nifedipina. Se la dose di nifedipina è aumentata durante la somministrazione contemporanea dei due farmaci, deve essere considerata una riduzione della dose di nifedipina quando venga interrotto il trattamento con fenitoina.

Non sono stati condotti degli studi formali tesi a valutare la possibile interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbitale. Tuttavia, dato che questi ultimi si sono dimostrati in grado di ridurre la concentrazione plasmatica della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile alla nifedipina, attraverso un processo di induzione enzimatica, non si può escludere una riduzione della concentrazione plasmatica di nifedipina e quindi una diminuzione della sua efficacia.

### **Effetto della nifedipina su altri farmaci Farmaci che diminuiscono la pressione arteriosa**

Nifedipina può aumentare l'effetto ipotensivo di farmaci antiipertensivi somministrati contemporaneamente, come:

- Diuretici,
- $\beta$ -bloccanti,
- ACE-inibitori,
- AT-1 antagonisti,
- altri calcio-antagonisti,
- agenti bloccanti  $\alpha$ -adrenergici,
- inibitori PDE5,
- $\alpha$ -metildopa.

Qualora nifedipina si associ a  $\beta$ -bloccanti il paziente deve essere accuratamente sorvegliato poiché potrebbe manifestarsi ipotensione di grado elevato. E' anche noto che in casi isolati si è verificato un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

### **Digossina**

La contemporanea somministrazione di nifedipina e di digossina può condurre ad un aumento dei livelli plasmatici di digossina, legato ad una riduzione della sua clearance. A scopo precauzionale il paziente deve perciò essere controllato per rilevare l'eventuale comparsa di sintomi di sovradosaggio di digossina e, se necessario, per aggiustare il dosaggio di digossina sulla base dei suoi livelli plasmatici.

### **Chinidina**

In singoli casi durante la contemporanea somministrazione di nifedipina e chinidina sono stati osservati livelli ridotti di chinidina oppure, dopo sospensione di nifedipina, un netto aumento dei livelli plasmatici di chinidina. Per questa ragione, qualora la nifedipina sia impiegata contemporaneamente o venga sospesa, si raccomanda di mantenere controllata la concentrazione di chinidina e, se necessario, di aggiustare il dosaggio.

Alcuni autori hanno riportato un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina dopo somministrazione contemporanea di entrambi i farmaci, mentre altri non hanno osservato variazioni nella farmacocinetica della nifedipina.

Perciò la pressione arteriosa deve essere controllata accuratamente qualora la chinidina venga associata ad una terapia preesistente con nifedipina. Se necessario, si deve diminuire il dosaggio di nifedipina.

### **Diltiazem**

Il diltiazem diminuisce la clearance della nifedipina per cui i due principi attivi dovrebbero essere associati con cautela considerando, eventualmente, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

### **Tacrolimus**

E' stato osservato che il tacrolimus è metabolizzato dal sistema citocromo P450 3A4. Dati pubblicati di recente indicano che, in casi isolati, può essere ridotto il dosaggio di tacrolimus somministrato in contemporanea con nifedipina. Dopo la somministrazione contemporanea di entrambi i farmaci deve essere monitorata la concentrazione plasmatica di tacrolimus e, se necessario, si deve diminuire il dosaggio.

### **Interazioni con alimenti:**

#### **Succo di pompelmo**

Il succo di pompelmo inibisce il sistema citocromo P450 3A4. L'assunzione contemporanea di nifedipina e succo di pompelmo aumenta la concentrazione plasmatica e prolunga l'azione della

nifedipina a causa di una diminuzione del metabolismo di primo passaggio o di una diminuzione della sua clearance. Di conseguenza l'effetto antiipertensivo può essere maggiore. Dopo l'assunzione regolare di succo di pompelmo questo effetto può durare fino a 3 giorni dopo l'ultima assunzione.

Pertanto si deve evitare il consumo di pompelmo o succo di pompelmo durante l'assunzione di nifedipina.

#### **Altre forme di interazione:**

La valutazione dei valori urinari dell'acido vanilil-mendelico effettuata con il metodo spettrofotometrico, in presenza di nifedipina, può evidenziare falsi incrementi dell'acido stesso. Tali valori non vengono, invece, modificati utilizzando il metodo HPLC.

## **4.6 Fertilità gravidanza ed allattamento**

### **Gravidanza**

La nifedipina non deve essere somministrata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano un trattamento con nifedipina. La nifedipina deve essere riservata alle donne con grave ipertensione che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.4.).

La nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, comprese le anomalie digitali. Tali anomalie sono, verosimilmente, il risultato della compromissione del flusso ematico uterino. La somministrazione del principio attivo ha comportato una varietà di effetti tossici a carico dell'embrione, della placenta e del feto come scarso sviluppo fetale (ratto, topo, coniglio), ridotte dimensioni placentari ed ipotrofia dei villi coriali (scimmia), morte degli embrioni e dei feti (ratto, topo, coniglio) e prolungamento della gestazione/ridotta sopravvivenza neonatale (ratto; non valutati in altre specie). Tutti i dosaggi associati ad effetti teratogeni, embriotossici e fetotossici erano tossici per l'organismo materno e, comunque, risultavano di molte volte superiori la posologia massima indicata per l'impiego umano.

Non esistono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

Le informazioni disponibili non sono sufficienti per escludere effetti avversi sui nati e i neonati. Studi su animali hanno dimostrato che la nifedipina causa effetti embriotossici, fetotossici e teratogeni.

Dall'evidenza clinica disponibile non è stato identificato un rischio prenatale. Sebbene sia stato riportato un aumento di asfissia perinatale, parto cesareo oltre a prematurità e ritardo nella crescita intrauterina. Non è chiaro se questi casi sono dovuti all'ipertensione di fondo, al suo trattamento o ad uno specifico effetto del farmaco.

E' stato osservato edema polmonare acuto con la somministrazione di farmaci calcio-antagonisti, tra cui nifedipina, come agenti tocolitici durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in casi di gravidanza multipla (gemellare o plurigemellare), per via endovenosa e/o in associazione a beta-2 agonisti.

### **Allattamento**

La nifedipina è escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è pressoché paragonabile alla concentrazione nel siero materno. Poiché non esistono dati sui possibili effetti sul neonato, qualora dovesse rendersi necessario un trattamento con nifedipina durante questo periodo nella formulazione a rilascio immediato, si suggerisce di postporre l'allattamento al seno o il tiraggio del latte (o estrazione meccanica del latte) da 3 a 4 ore dopo la somministrazione del farmaco in modo da diminuire l'esposizione dell'infante alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

### **Fertilità**

In singoli casi di fecondazione *in vitro* i calcio-antagonisti come la nifedipina sono stati associati ad alterazioni biochimiche, reversibili in corrispondenza della parte apicale dello spermatozoo, con possibile alterazione funzionale dello sperma.

Nei casi di ripetuto insuccesso della fecondazione *in vitro*, non riconducibili ad altri motivi, i calcio-antagonisti come la nifedipina dovrebbero essere considerati come possibile causa.

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

Le reazioni al farmaco, che variano per intensità da individuo ad individuo, possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Ciò si riferisce particolarmente all'inizio del trattamento, al cambio del farmaco ed in relazione all'assunzione di bevande alcoliche.

#### 4.8 Effetti indesiderati

Vengono elencate di seguito le reazioni avverse al farmaco segnalate nel corso degli studi clinici condotti con nifedipina verso placebo, e classificate secondo le categorie di frequenza CIOMS III (data base dei clinical trial: nifedipina n = 2.661; placebo n = 1.486; status: 22 Feb 2006 e lo studio ACTION: nifedipina n = 3.825; placebo n = 3.840) sono elencate di seguito.

Le reazioni avverse classificate come "comuni" sono state osservate con una frequenza sotto il 3% ad eccezione di edema (9.9%) e cefalea (3.9%).

La frequenza delle reazioni avverse segnalate con i prodotti a base di nifedipina sono riassunte nella tabella di seguito. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono elencati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ) e raro ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ). Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing e per le quali non è stato possibile definire la frequenza, sono riportate sotto "non nota".

Classificazione per Sistema e Organo (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica Edema allergico/angioedema (incl. Edema della laringe*)	Prurito Orticaria Eruzione cutanea	Reazione anafilattica/ anafilattoide
Disturbi psichiatrici		Reazioni d'ansia Disturbi del sonno		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Capogiri Emicrania Vertigini Tremore	Parestesia Disestesia	Ipoestesia Sonnolenza
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		Dolore oculare
Patologie cardiache		Tachicardia Palpitazioni		Dolore al petto (Angina Pectoris)
Patologie vascolari	Edema Vasodilatazion	Ipotensione Sincope		



	e			
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>		Epistassi Congestione nasale		Dispnea Edema polmonare**
<b>Disturbi gastrointestinali</b>	Costipazione	Dolore gastrointestinale addominale Nausea Dispepsia Flatulenza Secchezza della bocca	Iperplasia gengivale	Vomito Insufficienza dello sfintere gastroesofageo
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento transitorio degli enzimi epatici		Ittero
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Eritema		Necrosi tossica epidermica Reazione allergica da fotosensibilità Porpora palpabile
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>		Crampi muscolari Rigonfiamento articolare		Artralgia Mialgia
<b>Patologie renali e urinarie</b>		Poliuria Disuria		
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>		Disfunzione erettile		
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Sensazione di malessere	Dolore aspecifico Brividi		

\* = può provocare esiti letali.

\*\* = sono stati segnalati casi nell'impiego come farmaco tocolitico in gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

Nei pazienti dializzati con ipertensione maligna e ipovolemia può verificarsi una caduta della pressione arteriosa come risultato della vasodilatazione.

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse).

#### **4.9 Sovradosaggio Sintomatologia**

Nei casi di grave intossicazione da nifedipina sono stati osservati i seguenti sintomi: disturbi della coscienza fino al coma, calo della pressione arteriosa, alterazioni del ritmo cardiaco di tipo tachi/bradicardico, iperglicemia, acidosi metabolica, ipossia, shock cardiogeno con edema polmonare.

#### **Trattamento del sovradosaggio**

Per quanto riguarda il trattamento, hanno la priorità l'eliminazione della sostanza attiva e la stabilizzazione delle condizioni cardiovascolari.

Dopo ingestione orale è indicata la lavanda gastrica associata, se necessario, all'irrigazione del piccolo intestino. In caso d'intossicazione con NIFEDICOR, l'eliminazione deve essere la più completa possibile, compreso l'intestino tenue, al fine di prevenire l'assorbimento del principio attivo. L'emodialisi è inutile in quanto la nifedipina non è dializzabile ma è consigliabile la plasmafesi (per l'elevato legame proteico ed il relativamente basso volume di distribuzione). I disturbi bradicardici del ritmo cardiaco possono essere trattati con  $\beta$ -simpaticomimetici mentre per le alterazioni di questo tipo pericolose per la vita deve essere preso in considerazione l'impiego di un "pacemaker" temporaneo. L'ipotensione come risultato dello shock cardiogeno e della vasodilatazione arteriosa può essere trattata con il calcio (10-20 ml di soluzione di calcio gluconato al 10% da somministrarsi lentamente per via endovenosa, eventualmente da ripetersi).

Come risultato, la calcemia può raggiungere i valori alti della norma o superarli di poco. Qualora l'effetto del calcio sulla pressione sanguigna dovesse rivelarsi insufficiente dovranno essere somministrati anche dei vasocostrittori simpaticomimetici, quali la dopamina o la noradrenalina, il cui dosaggio dovrà essere determinato esclusivamente dal risultato ottenuto.

L'ulteriore somministrazione di liquidi o di espansori plasmatici andrà effettuata con prudenza per il pericolo di sovraccarico cardiaco.

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

La nifedipina è un calcio-antagonista del gruppo 1,4 diidropiridinico. I calcio-antagonisti riducono l'afflusso intracellulare transmembrana del calcio che si verifica attraverso i canali lenti del calcio. La nifedipina agisce particolarmente sulle cellule miocardiche e su quelle muscolari delle arterie coronarie e dei vasi periferici di resistenza.

A livello cardiaco la nifedipina dilata le arterie coronarie, in particolare i grandi vasi di conduttanza, ed anche i segmenti di parete libera da patologia nelle zone parzialmente stenotiche. Inoltre la nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia vasale allo stesso livello prevenendone il vasospasmo. Il risultato finale di queste azioni è un incremento del flusso ematico post-stenotico e conseguentemente un aumento dell'apporto di ossigeno. Contemporaneamente a ciò la nifedipina riduce la richiesta miocardica di ossigeno riducendo le resistenze periferiche (post-carico). In terapia cronica, a lungo termine, la nifedipina è anche in grado di prevenire lo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche a livello coronarico.

La nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia arteriolare, pertanto, riducendo le resistenze periferiche aumentate, è in grado di abbassare la pressione arteriosa. All'inizio della terapia con nifedipina si può verificare un transitorio incremento riflesso della frequenza cardiaca e quindi della portata cardiaca. Comunque questo incremento non è tale da compensare la vasodilatazione. Inoltre la nifedipina provoca un aumento della escrezione renale di acqua e

sodio sia nel trattamento a breve termine che in quello a lungo termine. L'effetto ipotensivo della nifedipina è particolarmente pronunciato nei pazienti ipertesi.

Nei soggetti con Sindrome di Reynaud la nifedipina è in grado di prevenire o ridurre gli episodi di vasospasmo alle dita.

#### Popolazione pediatrica

Sono disponibili informazioni limitate sulla comparazione tra nifedipina e altri antipertensivi sia per l'ipertensione acuta che quella a lungo termine con differenti formulazioni in differenti dosaggi. Gli effetti antipertensivi della nifedipina sono stati dimostrati, ma le raccomandazioni sulla dose, la sicurezza a lungo termine e l'effetto sul risultato cardiovascolare rimangono non stabilite. Le forme a dosaggio pediatrico sono mancanti.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene immediatamente e quasi completamente assorbita. La biodisponibilità sistemica della nifedipina somministrata per os è del 45-56% a causa dell'effetto del primo passaggio epatico. La massima concentrazione plasmatica e sierica viene raggiunta a 30-60 minuti. La contemporanea assunzione di alimenti ne ritarda l'assorbimento ma non lo riduce.

La tabella seguente mostra il picco medio di concentrazione plasmatica ( $C_{max}$ ) ed il tempo al quale esso viene raggiunto ( $T_{max}$ ).

DOSE	( $C_{max}$ ) µg/l	( $T_{max}$ ) h
10 mg	65-100	a stomaco vuoto: 0-5 - 1 a stomaco pieno: 1 - 2

### Distribuzione

La nifedipina si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (albumina).

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene metabolizzata a livello della parete intestinale e del fegato principalmente attraverso un processo ossidativo. I metaboliti ossidati non presentano attività farmacologica. La via di escrezione fondamentale della nifedipina nella forma ossidata è quella renale, solo il 5-15% viene escreto attraverso la bile con le feci. Il farmaco non metabolizzato si trova in tracce (meno dello 0,1%) nelle urine.

### Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di 1,7-3,4 ore. Non è stato riscontrato alcun accumulo della sostanza, alla posologia usuale, durante trattamento prolungato. In caso di insufficienza renale non sono state rilevate sostanziali modificazioni rispetto ai volontari sani.

In presenza di compromissione della funzionalità epatica l'emivita di eliminazione è nettamente allungata e la clearance totale del farmaco si riduce. Nei casi più severi può essere necessaria una riduzione della dose.

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

**Tossicità acuta:** la tossicità acuta è stata indagata in varie specie animali ed i risultati sono elencati in particolare nella tabella seguente:

Dose Letale <sub>50</sub> (DL <sub>50</sub> ) (mg/kg)		
	orale	endovenosa
Topo	494 (421-572)*	4,2 (3,8-4,6)*
Ratto	1022 (950-1087)*	15,5 (13,7-17,5)*
Coniglio	250-500	2-3
Gatto	circa 100	0,5-8
Cane	>250	2-3

\* Intervallo di confidenza 95%

**Tossicità subacuta e subcronica:** la somministrazione orale giornaliera a ratti (50 mg/kg di peso) ed a cani (100 mg/kg di peso) per periodi rispettivamente di 13 e 4 settimane è stata tollerata senza la comparsa di effetti tossici.

In somministrazione parenterale (endovenosa) i cani hanno tollerato fino a 0,1 mg/kg di peso al dì per 6 giorni senza danni. La somministrazione endovenosa giornaliera di 2,5 mg/kg di peso per un periodo di 3 settimane è stata tollerata dai ratti senza la comparsa di segni di danno d'organo.

**Tossicità cronica:** i cani hanno tollerato fino a 100 mg/kg di peso al dì, somministrate per os per un periodo di un anno, senza presentare effetti tossici. Nei ratti sono comparsi effetti tossici con concentrazioni superiori ai 100 ppm nel cibo (circa 5-7 mg/kg di peso corporeo).

**Carcinogenesi:** uno studio a lungo termine sui ratti (2 anni) non ha fornito evidenze di alcun effetto cancerogeno della nifedipina.

**Mutagenicità:** per valutare l'effetto mutageno sono stati eseguiti sul topo il test di Ames, il test della dominanza letale ed il test del micronucleo. Non è stato possibile evidenziare alcun effetto mutageno della nifedipina.

**Tossicologia della riproduzione:** è stato dimostrato che la nifedipina ha un effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio con varie espressioni tra le quali anomalie digitali. Le anomalie digitali sono probabilmente il risultato di una compromissione del flusso ematico uterino. La somministrazione di nifedipina si è associata a vari effetti tossici su embrione, placenta e feto, tra essi feti poco sviluppati (in ratto, topo e coniglio), placenta piccola e villi coriali ipoplasici (nella scimmia), morte embrionale e fetale (in ratto, topo e coniglio) ed allungamento della gestazione/ridotta sopravvivenza dei neonati (nel ratto, non valutata in altre specie). Tutte le dosi associate ad effetti teratogeni o tossici su embrione e feto negli animali erano tossiche per la madre e di parecchio superiori alla massima dose consigliata nell'uomo.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Lista degli eccipienti**  
polietilenglicole 200.

**6.2 Incompatibilità**  
Non note.

**6.3 Periodo di validità**  
24 mesi.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro giallo, ricoperto di un film di materiale plastico opaco, di colore nero. Per la chiusura del flacone è prevista una capsula in alluminio, con contagocce a pompetta incorporato, sulla quale viene applicata una sovracapsula in polipropilene.

Flacone 30 ml 20 mg/ml gocce orali, soluzione

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Per aprire il flacone premere e contemporaneamente girare.

Per chiudere il flacone avvitare a fondo premendo.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Meda Pharma S.p.A.

Via Felice Casati, 20

20124 Milano

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALLA IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Flacone 30 ml 20 mg/ml gocce orali, soluzione - A.I.C. 024608046

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

Flacone 30 ml 20 mg/ml gocce orali, soluzione - febbraio 1983 / Giugno 2010

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