

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. Denominazione del medicinale

ADALAT 10 mg capsule molli

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni capsula molle contiene principio attivo 10 mg di nifedipina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. Forma farmaceutica

Capsula molle

Capsula oblunga di gelatina molle di colore arancio.

4. Informazioni cliniche

4.1. Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'angina pectoris

- angina pectoris cronica-stabile (angina da sforzo)

- angina pectoris vasospastica (angina di Prinzmetal, angina variante)

Trattamento dell'ipertensione arteriosa essenziale

Trattamento delle crisi ipertensive

Trattamento della Sindrome di Raynaud (primaria e secondaria).

Nei pazienti con ipertensione arteriosa essenziale o angina pectoris cronica stabile, trattati con formulazioni di nifedipina a rilascio immediato, è possibile un incremento del rischio di complicazioni cardiovascolari (ad es. infarto miocardico) e della mortalità, correlato alla dose del farmaco. Per questo motivo, la nifedipina dovrà essere utilizzata in questi pazienti solo qualora nessun altro trattamento risulti appropriato.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione

Uso orale

Posologia

Il trattamento va possibilmente adattato alle necessità individuali in funzione della gravità della malattia e della risposta del paziente. In ogni caso, la dose di mantenimento deve essere raggiunta gradualmente, in rapporto al quadro clinico.

Si raccomanda di incrementare progressivamente il dosaggio fino a raggiungere quello ottimale nei pazienti affetti da ipertensione arteriosa con grave malattia cerebrovascolare, in quelli nei quali sia ipotizzabile un'eccessiva azione della nifedipina a causa di un basso peso corporeo o di politerapia con altri farmaci antipertensivi e nei pazienti che presentino effetti indesiderati a seguito del trattamento con nifedipina.

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

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

1. in caso di angina pectoris:

- angina pectoris cronica-stabile
 (angina da sforzo)

1 capsula di Adalat 3 volte al dì

- angina pectoris vasospastica
(angina di Prinzmetal, angina
variante) 1 capsula di Adalat 3 volte al dì

Se il risultato terapeutico risulta inadeguato dopo circa 2-3 giorni di trattamento con Adalat, il dosaggio dovrebbe essere incrementato in funzione delle esigenze individuali.
Se necessario, il dosaggio può essere incrementato fino ad un massimo di 60 mg al giorno (2 capsule 3 volte al dì).

2. In caso di ipertensione: 1 capsula 3 volte al dì

Se il risultato terapeutico risulta inadeguato dopo circa 2-3 giorni di trattamento con Adalat, il dosaggio dovrebbe essere incrementato in funzione delle esigenze individuali.
Se necessario, il dosaggio può essere incrementato fino ad un massimo di 60 mg al giorno (2 capsule 3 volte al dì).

3. In caso di crisi ipertensiva: 1 capsula mg in singola dose

Qualora l'effetto sulla pressione arteriosa fosse insufficiente, un'ulteriore capsula (10 mg) può essere somministrata dopo almeno 30 minuti.
Se gli intervalli tra le dosi dovessero essere più brevi e/o la dose più elevata, si potrebbero manifestare pericolose condizioni d'ipotensione.

4. In caso di Sindrome di Raynaud: 1 capsula 3 volte al dì

Se il risultato terapeutico risulta inadeguato dopo circa 2-3 giorni di trattamento con Adalat, il dosaggio dovrebbe essere incrementato in funzione delle esigenze individuali.
Se necessario, il dosaggio può essere incrementato fino ad un massimo di 60 mg al giorno (2 capsule 3 volte al dì).

In caso di somministrazione contemporanea di inibitori o induttori del CYP 3A4, può essere necessario adattare il dosaggio della nifedipina o addirittura evitarne l'uso (vedere paragrafo 4.5).

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico. Per la pronunciata attività antiischemica ed antipertensiva, Adalat capsule dovrebbe essere sospeso gradualmente, in particolare quando vengano impiegati dosaggi elevati.

Somministrazione

Le capsule di Adalat vanno deglutite intere, con poco liquido, indipendentemente dai pasti.
E' da evitare l'assunzione di succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).
In caso di dosi singole di 20 mg, l'intervallo di tempo compreso tra due assunzioni delle capsule non dovrebbe essere inferiore a 2 ore.

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di Adalat 10 mg al dì sotto dei 18 anni di età non è stata dimostrata. I dati ad oggi disponibili per l'uso della nifedipina nell'ipertensione sono descritti al paragrafo 5.1.

Pazienti anziani

Poichè la farmacocinetica della nifedipina è modificata nei soggetti anziani, in questi soggetti possono essere necessarie dosi di nifedipina minori rispetto ai pazienti più giovani.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con lieve, moderata o grave compromissione della funzionalità epatica può rendersi necessario un accurato controllo della situazione pressoria e una riduzione del dosaggio.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Poiché la nifedipina viene eliminata in forma non modificata dal rene in piccola percentuale rispetto alla dose somministrata (0,1%), non è necessario un adattamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

4.3. Controindicazioni

Adalat non deve essere usato in caso di ipersensibilità nota alla nifedipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 6.1)

Gravidanza accertata (fino alla 20° settimana) o presunta e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Adalat non deve essere usato in caso di shock cardiovascolare.

Adalat non deve essere usato in combinazione con rifampicina, in quanto l'induzione enzimatica non consente di ottenere livelli plasmatici efficaci di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

La nifedipina nella formulazione a rilascio immediato è controindicata nell'angina instabile e dopo infarto miocardico acuto, nelle prime 4 settimane dall'evento morboso.

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda prudenza in caso di marcata ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), nei casi di manifesta insufficienza cardiaca e in quelli di marcata stenosi aortica.

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 da segnalazioni spontanee), in particolare all'inizio del trattamento. I dati ricavati dagli studi clinici confermano che l'evenienza di attacchi di angina pectoris non è comune. Nei pazienti con angina pectoris, si può verificare un aumento nella frequenza, nella durata e nella gravità degli attacchi, specialmente all'inizio del trattamento.

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

La nifedipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano un trattamento con nifedipina. Il trattamento con nifedipina deve essere riservato a donne affette da ipertensione grave che non sono responsive al trattamento con la terapia standard (vedere paragrafo 4.6)

Le informazioni disponibili non consentono di escludere la possibilità di effetti indesiderati sul nascituro e sul neonato. Pertanto, l'impiego in gravidanza dopo la 20° settimana richiede una valutazione molto accurata del rapporto rischio/beneficio e dovrebbe essere preso in considerazione solo qualora tutte le altre opzioni terapeutiche non siano indicate o si siano rivelate inefficaci.

Non è raccomandato l'uso di nifedipina durante l'allattamento perché è stato dimostrato che viene escreta nel latte materno e gli effetti dell'assorbimento orale di piccole quantità di nifedipina non sono noti (vedere paragrafo 4.6).

E' necessario un attento controllo della pressione arteriosa anche quando si somministri nifedipina in associazione a solfato di magnesio per via endovenosa, per la possibilità di un'eccessiva caduta pressoria, che potrebbe nuocere sia alla madre che al feto.

Nei pazienti con lieve, moderata o grave compromissione della funzionalità epatica può rendersi necessario un accurato controllo della situazione pressoria e una riduzione del dosaggio (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

Poichè la farmacocinetica della nifedipina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica . il medicinale deve essere somministrato con cautela in questo target di pazienti.

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4. Tutti i farmaci che inibiscano o inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5). Farmaci che sono inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, che quindi possono dare luogo ad un incremento nelle concentrazioni di nifedipina nel plasma, sono ad esempio:

- antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina),
- inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir),
- antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo),
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina,
- quinupristin/dalfopristin,
- acido valproico,
- cimetidina.

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

Il giallo tramonto (E 110) contenuto nel medicinale può causare reazioni allergiche.

Per l'uso in categorie particolari di pazienti, vedere paragrafo 4.2.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti di altri farmaci sulla nifedipina

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale che del fegato. Tutti i farmaci che inibiscano o inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Si deve tenere conto dell'entità e della durata delle interazioni qualora si somministri nifedipina in associazione ai seguenti farmaci:

Rifampicina

La rifampicina, per il suo spiccato effetto d'induzione enzimatica sul sistema del citocromo P450 3A4, riduce sensibilmente la biodisponibilità della nifedipina, riducendone l'efficacia. Per tale motivo l'impiego di nifedipina in associazione con rifampicina risulta controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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.

In caso di somministrazione contemporanea dei seguenti farmaci, deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere considerata una riduzione della dose di nifedipina (vedere paragrafo 4.2).

Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina)

Non è stato condotto nessuno studio specifico sull'interazione tra nifedipina ed antibiotici macrolidi.

E' noto come alcuni antibiotici macrolidi inibiscano il metabolismo di altri farmaci mediato dal citocromo P450 3A4 per cui non si può escludere un potenziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito di somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

L'azitromicina, sebbene strutturalmente correlata alla classe degli antibiotici macrolidi, è priva di attività inibente il CYP 3A4.

Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione tra la nifedipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV. E' noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre è stato dimostrato che farmaci appartenenti a questa classe tra cui amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir inibiscono in vitro il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Quando siano somministrati insieme con la nifedipina non può essere escluso un sostanziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio ed a ridotta eliminazione (vedere paragrafo 4.4). A seguito di somministrazione contemporanea deve essere controllata la pressione arteriosa considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo)

Uno studio specifico sulla possibile interazione tra nifedipina e certi antimicotici azolici non è stato ancora eseguito. E' noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4.

Quando tali farmaci vengano somministrati per via orale con la nifedipina non si può escludere un sostanziale incremento della biodisponibilità della nifedipina legato ad un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Perciò, qualora vengano somministrati in associazione, va controllata la pressione arteriosa considerando, se del caso, la riduzione della dose di nifedipina.

Fluoxetina

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione tra la nifedipina e la fluoxetina. E' stato dimostrato che la fluoxetina inibisce in vitro il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Perciò non può essere escluso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito della somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Qualora la fluoxetina venga somministrata insieme alla nifedipina, deve essere controllata la pressione arteriosa considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

Nefazodone

Uno studio clinico sulla possibile interazione tra nifedipina e nefazodone non è stato ancora eseguito. E' noto come il nefazodone inibisca il metabolismo di altri farmaci, mediato dal citocromo P450 3A4. Pertanto, non si può escludere un incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina, in seguito alla somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Perciò, qualora vengano somministrati in associazione, va controllata la pressione arteriosa considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

Quinupristin/Dalfopristin

La simultanea somministrazione di quinupristin/dalfopristin e nifedipina può determinare elevazione delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

A seguito della co-somministrazione dei due farmaci la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere considerata la riduzione della dose di nifedipina.

Acido valproico

Non sono mai stati condotti degli studi formali tesi a valutare la potenziale interazione tra la nifedipina e l'acido valproico. Tuttavia, dato che quest'ultimo si è dimostrato in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso inibizione enzimatica, non si può escludere un aumento delle concentrazioni plasmatiche, e quindi dell'efficacia, anche per la nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

La cimetidina, per il suo effetto di inibizione sul sistema del citocromo P450 3A4, eleva i livelli plasmatici di nifedipina e può potenziarne l'effetto antipertensivo (vedere paragrafo 4.4).

Altri studi

Cisapride

La simultanea somministrazione di cisapride e nifedipina può condurre ad aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina.

Antiepilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come la fenitoina, la carbamazepina e il fenobarbitale

La fenitoina induce il sistema del citocromo P450 3A4. La contemporanea somministrazione di fenitoina e nifedipina determina una riduzione della biodisponibilità e quindi dell'efficacia della nifedipina.

Qualora i due farmaci vengano somministrati contemporaneamente, la risposta clinica alla nifedipina deve essere controllata e, se necessario, la sua dose aumentata.

Analogamente qualora il dosaggio della nifedipina venga incrementato durante la somministrazione contemporanea dei due farmaci, andrà considerata una riduzione nella dose di nifedipina quando venga interrotto il trattamento con la fenitoina.

Non sono mai stati condotti degli studi formali tesi a valutare la potenziale interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbitale. Tuttavia, dato che questi ultimi si sono dimostrati in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso un processo d'induzione enzimatica, non si può escludere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche, e quindi dell'efficacia, anche per la nifedipina.

Effetti della nifedipina su altri farmaci

Antipertensivi

La nifedipina può accentuare l'effetto ipotensivo di altri antiipertensivi somministrati in associazione, quali:

- diuretici,
- β -bloccanti,
- ACE-inibitori,
- antagonisti del recettore dell'Angiotensina II (AT-1),
- altri calcio-antagonisti,
- α -bloccanti,
- inibitori della PDE5,
- α -metildopa.

Qualora si associ a β -bloccanti il paziente deve essere attentamente sorvegliato poichè è noto che in casi isolati si può verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Digossina

La contemporanea somministrazione di nifedipina e 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 della 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 plasmatica di chinidina e, se necessario, di aggiustarne il dosaggio.

Da alcuni autori vengono segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito di somministrazione contemporanea dei due farmaci, mentre altri non hanno osservato variazioni nella farmacocinetica della nifedipina.

Perciò la pressione arteriosa va attentamente controllata qualora la chinidina venga ad essere associata ad una preesistente terapia con nifedipina: se necessario, il dosaggio della nifedipina va ridotto.

Tacrolimus

Il tacrolimus viene metabolizzato attraverso il sistema del citocromo P450 3A4.

Dati di recente pubblicazione indicano come, in singoli casi, il dosaggio del tacrolimus possa essere ridotto quando esso sia somministrato contemporaneamente alla nifedipina.

Comunque, qualora i due farmaci vengano somministrati in associazione devono essere controllate le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di quest'ultimo.

Interazioni con alimenti

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4.

L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e nifedipina produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina e ne prolunga l'azione a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio o di una diminuzione della clearance. Di conseguenza l'effetto antiipertensivo può risultare aumentato. In caso di consumo regolare di succo di pompelmo, questo effetto può durare fino a oltre 3 giorni dall'ultima assunzione.

Pertanto, il consumo di pompelmo / succo di pompelmo dev'essere evitato durante il trattamento con nifedipina (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni che sono state escluse

Non sono stati dimostrati effetti sulla farmacocinetica della nifedipina quando somministrata contemporaneamente a: acido acetilsalicilico (per l'acido acetilsalicilico alla dose di 100 mg non viene modificata l'azione sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento), benazepril, doxazosin, orlistat, pantoprazolo, ranitidina, talinololo e triamterene idroclorotiazide.

Non sono stati dimostrati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica della nifedipina quando somministrata contemporaneamente ad omeprazolo o rosigitazione.

Ajmalina

La concomitante somministrazione di nifedipina ed ajmalina non ha effetto sul metabolismo dell'ajmalina.

Debrisochina

La concomitante somministrazione di nifedipina e debrisochina non ha effetto sul metabolismo della debrisochina.

Candesartan cilexetil

La concomitante somministrazione di nifedipina e candesartan cilexetil non ha effetto sulla farmacocinetica dei due farmaci.

Irbesartan

La concomitante somministrazione di nifedipina e irbesartan non ha effetto sulla farmacocinetica di irbesartan.

Interazioni di altro genere

In presenza di nifedipina, la valutazione dei valori urinari dell'acido vanil-mandelico effettuata con il metodo spettrofotometrico, può evidenziare falsi incrementi dell'acido stesso. Tali valori non vengono, invece, modificati utilizzando il metodo HPLC.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La nifedipina è controindicata nelle prime 20 settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La nifedipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano un trattamento con nifedipina. La nifedipina dovrebbe essere riservata a donne con ipertensione grave che non sono responsive al trattamento con la terapia standard (vedere paragrafo 4.4).

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

Le informazioni disponibili sono insufficienti per poter escludere effetti avversi a carico del nascituro e del neonato.

Negli studi condotti sugli animali la nifedipina ha provocato embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità.

La nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti teratogeni nel ratto, nel topo e nel coniglio, quali anomalie digitali, malformazioni delle estremità, palatoschisi, schisi sternale, malformazioni costali. Le anomalie digitali e le malformazioni delle estremità sono, verosimilmente, il risultato della compromissione del flusso ematico uterino, ma sono state osservate anche in animali trattati con nifedipina solo dopo il periodo dell'organogenesi. 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 alla posologia massima indicata per l'impiego umano.

Dalle evidenze cliniche disponibili non è stato identificato uno specifico rischio prenatale sebbene sia stato riportato un aumento di asfissia perinatale, parti cesarei in aggiunta a prematurità e ritardo nella crescita intrauterina. Non è chiaro se questi casi siano dovuti all'ipertensione di fondo, al suo trattamento o ad un effetto specifico del farmaco.

Allattamento

La nifedipina è escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è quasi paragonabile alla concentrazione sierica nella madre. Per le formulazioni a rilascio immediato si consiglia di ritardare l'allattamento o il tiraggio del latte di 3 o 4 ore dopo l'assunzione del farmaco in modo da diminuire l'esposizione dell'infante alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4). Poiché non esistono dati sui possibili effetti sul neonato, qualora dovesse rendersi necessario un trattamento con nifedipina durante questo periodo, l'allattamento dovrebbe essere interrotto.

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 veicoli e sull'uso di macchinari

Le reazioni al farmaco, che variano in intensità da individuo a individuo, possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). Ciò vale 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 (ADRs) segnalate nel corso degli studi clinici condotti con nifedipina verso placebo, e classificate secondo le categorie di frequenza CIOMS III (dati tratti dal data base di studi clinici: nifedipina n = 2.661; placebo n = 1.486; status: 22 febbraio 2006 e dati tratti dallo studio ACTION: nifedipina n = 3.825; placebo n = 3.840)

Le reazioni avverse classificate come "comuni" sono state osservate con una frequenza inferiore al 3%, con l'eccezione dell'edema (9,9%) e della cefalea (3,9%).

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con i prodotti a base di nifedipina sono riassunte nella tabella seguente. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). 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 sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi/ Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica Edema allergico / angioedema (incl. edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita)	Prurito Orticaria Eruzione cutanea	Reazione anafilattica/ anafilattoide
Disturbi psichiatrici		Reazioni ansiose Disturbi del sonno		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigine Emicrania Capogiro Tremore	Parestesia / Disestesia	Ipoestesia Sonnolenza

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		Dolore oculare
Patologie cardiache		Tachicardia Palpitazioni		Dolore toracico (Angina pectoris)
Patologie vascolari	Edema (incl edema periferico) Vasodilatazione	Ipotensione Sincope		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi Congestione nasale		Dispnea Edema polmonare*
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolore gastrointestinale e addominale Nausea Dispepsia Flatulenza Bocca secca	Iperplasia gengivale	Vomito Insufficienza dello sfintere gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Incremento transitorio degli enzimi epatici		Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Necrosi epidermica tossica Reazione fotoallergica Porpora palpabile
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari Gonfiore articolare		Artralgia Mialgia
Patologie renali e urinarie		Poliuria Disuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di malessere	Dolore aspecifico Brividi		

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

Nei pazienti in dialisi con ipertensione maligna ed ipovolemia si può verificare, a seguito della vasodilatazione, una marcata caduta della pressione arteriosa.

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 benefico/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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 una accurata lavanda gastrica, associata, se necessario, ad irrigazione dell'intestino tenue. In caso di intossicazione con nifedipina, 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 β -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.

Infusione di liquidi o di espansori plasmatici andrà effettuata con prudenza per il pericolo di sovraccarico cardiaco.

5. **Proprietà farmacologiche**

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio Antagonisti. Derivati diidropiridinici
Codice ATC: C08CA05

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 lisce 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 Raynaud la nifedipina è in grado di prevenire o ridurre gli episodi di vasospasmo alle dita.

Popolazione pediatrica:

Sono disponibili informazioni limitate sulla nifedipina in confronto con altri antiipertensivi sia nell'ipertensione acuta che nell'ipertensione a lungo termine con differenti formulazioni in diversi dosaggi. L'efficacia antiipertensiva della nifedipina è stata dimostrata, ma non sono state stabilite le dosi raccomandate, la sicurezza a lungo termine e l'efficacia cardiovascolare.

Non sono disponibili forme di dosaggio pediatriche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale l'assorbimento della nifedipina è rapido e pressochè completo. La biodisponibilità sistemica della nifedipina somministrata per via orale è del 45-56% a causa dell'effetto del primo passaggio. Le concentrazioni plasmatiche e sieriche massime vengono raggiunte a 30-60 minuti. La contemporanea assunzione di alimenti provoca un ritardo, ma non riduce l'assorbimento.

La tabella seguente mostra le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) ed i tempicorrispondenti (T_{max}).

DOSE	C_{max} µg/l	T_{max} h
Adalat 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). L'emivita di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è pari a 5 – 6 minuti.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene metabolizzata a livello della parete intestinale e del fegato principalmente attraverso processi ossidativi. I metaboliti ossidati non presentano attività farmacologica. La via di escrezione fondamentale della nifedipina nella forma ossidata è quella renale, mentre 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. Alla posologia usuale, non è stato riscontrato alcun accumulo della sostanza, durante trattamento prolungato. In caso di insufficienza renale non sono state rilevate sostanziali modificazioni rispetto ai volontari sani.

In uno studio di confronto relativo alla farmacocinetica della nifedipina tra pazienti con lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B) compromissione epatica, in confronto con pazienti con funzionalità epatica normale, in cui è stata somministrata una singola dose orale di Adalat Crono / Candesartan in combinazione a dose fissa (30 mg nifedipina a rilascio modificato + 8 mg candesartan cilexetil) la clearance della nifedipina orale risultava ridotta in media del 48% (Child Pugh A) e 72% (Child Pugh B). Di conseguenza l'AUC e la Cmax della nifedipina sono aumentate in media rispettivamente del 93% e 64% (Child Pugh A) e del 253% e 171% (Child Pugh B) in confronto con pazienti con funzionalità epatica normale. La farmacocinetica della nifedipina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Tossicità acuta: la tossicità acuta è stata studiata in diversi modelli animali e i risultati individuali sono riportati nella tabella che segue:

	LD50(mg/kg)	
	orale	i.v.
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	~100	0.5-8
Cane	>250	2-3

* livello di confidenza al 95%

Tossicità subacuta e subcronica: la somministrazione orale giornaliera a ratti (50 mg/kg di peso) ed al cane (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) il cane ha 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 dal ratto senza la comparsa di segni di danno d'organo.

Tossicità cronica: il cane ha tollerato fino a 100 mg/kg di peso al dì, somministrati per os per un periodo di un anno, senza presentare effetti tossici. Nel ratto sono comparsi effetti tossici con concentrazioni superiori a 100 ppm nel cibo (circa 5-7 mg/kg di peso corporeo).

Cancerogenesi: uno studio a lungo termine nel ratto (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:

Vedere paragrafo 4.6.

6. Informazioni farmaceutiche**6.1. Elenco degli eccipienti**

Glicerolo, acqua depurata, saccarina sodica, menta essenza, macrogol 400.

Eccipienti costituenti la capsula: gelatina, glicerolo 85%, titanio diossido E 171, giallo tramonto E 110.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente

6.3. Periodo di validità

4 anni

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

La nifedipina è altamente sensibile alla luce: pertanto le capsule non devono essere rotte perchè la protezione dalla luce non è più assicurata.

Le compresse, contenute nell'apposita confezione, vanno conservate a temperatura non superiore ai 30°C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Blister opaco di PVC/Alluminio e PP/Al
Astuccio da 50 capsule molli

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La nifedipina, sostanza fotosensibile contenuta nella capsula, è sostanzialmente protetta dalla luce all'interno ed al di fuori della confezione.

Tuttavia le capsule dovrebbero essere tolte dalla confezione solo immediatamente prima dell'uso.

Le capsule di Adalat non devono essere usate dopo la data di scadenza.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

BAYER S.p.A. - V.le Certosa, 130 Milano

8. Numero dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AIC 023316021

9. Data della prima autorizzazione / rinnovo dell'autorizzazione

Prima autorizzazione: 28.04.76

Rinnovo autorizzazione: 1 Giugno 2010

(in commercio dal maggio 1976)

10. Data di revisione del testo

Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto

1. Denominazione del medicinale

Adalat 20 mg compresse a rilascio modificato

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni compressa contiene principio attivo: 20 mg di nifedipina

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Compressa a rilascio modificato

Compressa rivestita rotonda, convessa, con film di rivestimento grigio-rosa.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

1. Trattamento dell'angina pectoris:
 angina pectoris cronica stabile (angina da sforzo)

2. Trattamento dell'ipertensione arteriosa

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Modo di somministrazione:

Uso orale

Posologia

Il trattamento va possibilmente adattato alle necessità individuali in funzione della gravità della malattia e della risposta del paziente. In ogni caso, in rapporto al quadro clinico, la dose deve essere raggiunta gradualmente.

Salvo diversa prescrizione medica, valgono le seguenti direttive posologiche:

- | | |
|---|---------------------|
| 1. In caso di <u>angina pectoris</u> | |
| - angina pectoris cronica stabile
(angina da sforzo) | 1 cpr 2 volte al dì |

In alcuni casi può risultare opportuno incrementare la dose fino ad un massimo di 60 mg al dì.

Qualora in pazienti affetti da angina pectoris non si ottenga un sufficiente risultato terapeutico dopo circa 14 giorni di trattamento, si consiglia di passare ad una formulazione a rilascio immediato (Adalat capsule 10 mg).

- | | |
|---|---------------------|
| 2. In caso di <u>ipertensione arteriosa</u> | 1 cpr 2 volte al dì |
|---|---------------------|

In alcuni casi può risultare opportuno incrementare la dose fino ad un massimo di 60 mg al dì.

In caso di somministrazione contemporanea di inibitori o induttori del CYP 3A4, può essere necessario adattare il dosaggio della nifedipina o addirittura evitarne l'uso (vedere paragrafo 4.5).

Modalità d'uso

Le compresse non devono essere masticate né spezzate.

Le compresse vanno deglutite intere, con poco liquido, indipendentemente dall'orario dei pasti.

E' da evitare l'assunzione di succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

L'intervallo di tempo fra due assunzioni di compresse è di circa 12 ore e non dovrebbe essere inferiore a 4 ore.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico.

Per la pronunciata attività anti ischemica ed antiipertensiva, il medicinale dovrebbe essere sospeso gradualmente, in particolare quando vengano impiegati dosaggi elevati.

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Popolazione pediatrica

La sicurezza ed efficacia di Adalat 20 mg al di sotto dei 18 anni di età non è stata dimostrata. I dati ad oggi disponibili per l'uso della nifedipina nell'ipertensione sono descritti al paragrafo 5.1.

Pazienti anziani

Poiché la farmacocinetica della nifedipina è modificata nei soggetti anziani, in questi soggetti possono essere necessarie dosi di nifedipina minori rispetto ai pazienti più giovani.

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

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

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Poiché la nifedipina viene eliminata in forma non modificata dal rene in piccola percentuale rispetto alla dose somministrata (0,1%), non è necessario un adattamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

4.3. Controindicazioni

Adalat non deve essere usato in caso di ipersensibilità nota alla nifedipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza accertata (fino alla 20° settimana) o presunta e durante l'allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Adalat non deve essere usato in caso di shock cardiovascolare.

Adalat non deve essere usato in combinazione con rifampicina, in quanto l'induzione enzimatica non consente di ottenere livelli plasmatici efficaci di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si raccomanda prudenza in caso di marcata ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), nei casi di manifesta insufficienza cardiaca ed in quelli di marcata stenosi aortica.

La nifedipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano un trattamento con nifedipina. Il trattamento con nifedipina deve essere riservato a donne affette da ipertensione grave che non sono responsive al trattamento con la terapia standard (vedere paragrafo 4.6)

Le informazioni disponibili non consentono di escludere la possibilità di effetti indesiderati sul nascituro e sul neonato. Pertanto, l'impiego in gravidanza dopo la 20^a settimana richiede una valutazione molto accurata del rapporto rischio/beneficio e dovrebbe essere preso in considerazione solo qualora tutte le altre opzioni terapeutiche non siano indicate o si siano rivelate inefficaci.

Non è raccomandato l'uso di nifedipina durante l'allattamento perché è stato dimostrato che viene escreta nel latte materno e gli effetti dell'assorbimento orale di piccole quantità di nifedipina non sono noti (vedere paragrafo 4.6).

E' necessario un attento controllo della pressione arteriosa anche quando si somministrano nifedipina in associazione a solfato di magnesio per via endovenosa, per la possibilità di un'eccessiva caduta pressoria, che potrebbe nuocere sia alla madre che al feto.

Nei pazienti con lieve, moderata o grave compromissione della funzionalità epatica può rendersi necessario un accurato controllo e una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Poiché la farmacocinetica della nifedipina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica il medicinale deve essere somministrato con cautela in questo target di pazienti .

La comparsa di edema periferico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia rende necessaria la differenziazione degli edemi dovuti alla nifedipina da quelli conseguenti ad un peggioramento della funzionalità ventricolare sinistra.

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

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4. Tutti i farmaci che inibiscono o inducono questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5). Farmaci che sono inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, che quindi possono dare luogo ad un incremento nelle concentrazioni di nifedipina nel plasma, sono ad esempio:

- antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina),
- inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir),
- antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo),
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina,
- quinupristin/dalfopristin,
- acido valproico,
- cimetidina.

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

Avvertenze importanti su alcuni eccipienti di Adalat 20 mg compresse a rilascio modificato

Adalat compresse a rilascio modificato contiene lattosio.

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.

Per l'uso in categorie particolari di pazienti, vedere paragrafo 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla nifedipina

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale che del fegato. Tutti i farmaci che inibiscano o inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Si deve tenere conto dell'entità e della durata delle interazioni qualora si somministri nifedipina in associazione ai seguenti farmaci:

Rifampicina

La rifampicina, per il suo spiccato effetto d'induzione enzimatica sul sistema del citocromo P450 3A4, riduce sensibilmente la biodisponibilità della nifedipina, riducendone l'efficacia. Per tale motivo l'impiego di nifedipina in associazione con rifampicina risulta controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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.

In caso di somministrazione contemporanea dei seguenti farmaci, deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere considerata una riduzione della dose di nifedipina (vedere paragrafo 4.2).

Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina)

Non è stato condotto nessuno studio specifico sull'interazione tra nifedipina ed antibiotici macrolidi.

E' noto come alcuni antibiotici macrolidi inibiscano il metabolismo di altri farmaci mediato dal citocromo P450 3A4 per cui non si può escludere un potenziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito di somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

L'azitromicina, sebbene strutturalmente correlata alla classe degli antibiotici macrolidi, è priva di attività inibente il CYP 3A4.

Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir)

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione tra la nifedipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV. E' noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre è stato dimostrato che farmaci appartenenti a questa classe tra cui amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir inibiscono *in vitro* il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Quando siano somministrati insieme con la nifedipina non può essere escluso un sostanziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio ed a ridotta eliminazione (vedere paragrafo 4.4). A seguito di somministrazione contemporanea deve essere controllata la pressione arteriosa considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo)

Uno studio specifico sulla possibile interazione tra nifedipina e ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo non è stato ancora eseguito. E' noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4.

Quando tali farmaci vengano somministrati per via orale con la nifedipina non si può escludere un sostanziale incremento della biodisponibilità della nifedipina legato ad un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Perciò, qualora vengano somministrati in associazione, va controllata la pressione arteriosa considerando, se del caso, la riduzione della dose di nifedipina.

Fluoxetina

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione tra la nifedipina e la fluoxetina. E' stato dimostrato che la fluoxetina inibisce in vitro il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Perciò non può essere escluso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito della somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Qualora la fluoxetina venga somministrata insieme alla nifedipina, deve essere controllata la pressione arteriosa considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

Nefazodone

Uno studio clinico sulla possibile interazione tra nifedipina e nefazodone non è stato ancora eseguito. E' noto come il nefazodone inibisca il metabolismo di altri farmaci, mediato dal citocromo P450 3A4. Pertanto, non si può escludere un incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina, in seguito alla somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Perciò, qualora vengano somministrati in associazione, va controllata la pressione arteriosa considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

Quinupristin/Dalfopristin

La simultanea somministrazione di quinupristin/dalfopristin e nifedipina può determinare elevazione delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

A seguito della co-somministrazione dei due farmaci la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere considerata la riduzione della dose di nifedipina.

Acido valproico

Non sono mai stati condotti degli studi formali tesi a valutare la potenziale interazione tra la nifedipina e l'acido valproico. Tuttavia, dato che quest'ultimo si è dimostrato in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso inibizione enzimatica, non si può escludere un aumento delle concentrazioni plasmatiche, e quindi dell'efficacia, anche per la nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

La cimetidina, per il suo effetto di inibizione sul sistema del citocromo P450 3A4, eleva i livelli plasmatici di nifedipina e può potenziarne l'effetto antiipertensivo (vedere paragrafo 4.4).

Altri studi

Cisapride

La simultanea somministrazione di cisapride e nifedipina può condurre ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina.

Antiepilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come la fenitoina, la carbamazepina e il fenobarbitale

La fenitoina induce il sistema del citocromo P450 3A4. La contemporanea somministrazione di fenitoina e nifedipina determina una riduzione della biodisponibilità e quindi dell'efficacia della nifedipina.

Qualora i due farmaci vengano somministrati contemporaneamente, la risposta clinica alla nifedipina deve essere controllata e, se necessario, la sua dose aumentata.

Analogamente qualora il dosaggio della nifedipina venga incrementato durante la somministrazione contemporanea dei due farmaci, andrà considerata una riduzione nella dose di nifedipina quando venga interrotto il trattamento con la fenitoina.

Non sono mai stati condotti degli studi formali tesi a valutare la potenziale interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbitale. Tuttavia, dato che questi ultimi si sono dimostrati in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso un processo d'induzione enzimatica, non si può escludere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche, e quindi dell'efficacia, anche per la nifedipina.

Effetti della nifedipina su altri farmaci

Antiipertensivi

La nifedipina può accentuare l'effetto ipotensivo di altri antiipertensivi somministrati in associazione, quali:

- diuretici,
- β -bloccanti,
- ACE-inibitori,
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II(AT-1),
- altri calcio-antagonisti,
- α -bloccanti,
- inibitori della PDE5,
- α -metildopa.

Qualora si associ a β -bloccanti il paziente deve essere attentamente sorvegliato poichè è noto che, in casi isolati, si può anche verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Digossina

La contemporanea somministrazione di nifedipina e 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 della 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 plasmatica di chinidina e, se necessario, di aggiustarne il dosaggio.

Da alcuni autori vengono segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito di somministrazione contemporanea dei due farmaci, mentre altri non hanno osservato variazioni nella farmacocinetica della nifedipina.

Perciò la pressione arteriosa va attentamente controllata qualora la chinidina venga ad essere associata ad una preesistente terapia con nifedipina: se necessario, il dosaggio della nifedipina va ridotto.

Tacrolimus

Il tacrolimus viene metabolizzato attraverso il sistema del citocromo P450 3A4.

Dati di recente pubblicazione indicano come, in singoli casi, il dosaggio del tacrolimus possa essere ridotto quando esso sia somministrato contemporaneamente a nifedipina.

Comunque, qualora i due farmaci vengano somministrati in associazione, devono essere controllate le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di quest'ultimo.

Interazioni con alimenti

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4.

L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e nifedipina produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina e ne prolunga l'azione a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio o di una diminuzione della clearance. Di conseguenza l'effetto antiipertensivo può risultare aumentato. In caso di consumo regolare di succo di pompelmo, questo effetto può durare fino a oltre 3 giorni dall'ultima assunzione.

Pertanto, il consumo di pompelmo / succo di pompelmo dev'essere evitato durante il trattamento con nifedipina (vedere paragrafo 4.2).

Interazioni che sono state escluse

Non sono stati dimostrati effetti sulla farmacocinetica della nifedipina quando somministrata contemporaneamente a: acido acetilsalicilico (per l'acido acetilsalicilico alla dose di 100 mg non viene modificata l'azione sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento), benazepril, doxazosin, orlistat, pantoprazolo, ranitidina, talinololo e triamterene idroclorotiazide.

Non sono stati dimostrati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica della nifedipina quando somministrata contemporaneamente ad omeprazolo o rosigitazione.

Ajmalina

La concomitante somministrazione di nifedipina ed ajmalina non ha effetto sul metabolismo dell'ajmalina.

Debrisochina

La concomitante somministrazione di nifedipina e debrisochina non ha effetto sul metabolismo della debrisochina.

Candesartan cilexetil

La concomitante somministrazione di nifedipina e candesartan cilexetil non ha effetto sulla farmacocinetica dei due farmaci.

Irbesartan

La concomitante somministrazione di nifedipina e irbesartan non ha effetto sulla farmacocinetica dell'irbesartan.

Interazioni di altro genere

In presenza di nifedipina, la valutazione dei valori urinari dell'acido vanil-mandelico effettuata con il metodo spettrofotometrico può evidenziare falsi incrementi dell'acido stesso. Tali valori non vengono, invece, modificati utilizzando il metodo HPLC.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La nifedipina è controindicata nelle prime 20 settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

La nifedipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della paziente richiedano un trattamento con nifedipina. La nifedipina dovrebbe essere riservata a donne con ipertensione grave che non sono responsive al trattamento con la terapia standard (vedere paragrafo 4.4)

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

Le informazioni disponibili sono insufficienti per poter escludere effetti avversi a carico del nascituro e del neonato.

Negli studi condotti sugli animali la nifedipina ha provocato embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità.

La nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti teratogeni nel ratto, nel topo e nel coniglio, quali anomalie digitali, malformazioni delle estremità, palatoschisi, schisi sternale, malformazioni costali. Le anomalie digitali e le malformazioni delle estremità sono, verosimilmente, il risultato della compromissione del flusso ematico uterino, ma sono state osservate anche in animali trattati con nifedipina solo dopo il periodo dell'organogenesi. 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 alla posologia massima indicata per l'impiego umano.

Dalle evidenze cliniche disponibili non è stato identificato uno specifico rischio prenatale sebbene sia stato riportato un aumento di asfissia perinatale, parti cesarei in aggiunta a prematurità e ritardo nella crescita intrauterina. Non è chiaro se questi casi siano dovuti all'ipertensione di fondo, al suo trattamento o ad un effetto specifico del farmaco.

Allattamento

La nifedipina è escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è quasi paragonabile alla concentrazione sierica nella madre. Per le formulazioni a rilascio immediato si consiglia di ritardare l'allattamento o il tiraggio del latte di 3 o 4 ore dopo l'assunzione del farmaco in modo da diminuire l'esposizione dell'infante alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4). Poiché non esistono dati sui possibili effetti sul neonato, qualora dovesse rendersi necessario un trattamento con nifedipina durante questo periodo, l'allattamento dovrebbe essere interrotto.

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 veicoli e sull'uso di macchinari

Le reazioni al farmaco, che variano in intensità da individuo a individuo, possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari (vedere paragrafo 4.8). Ciò vale 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 (adrs) segnalate nel corso degli studi clinici condotti con nifedipina verso placebo, e classificate secondo le categorie di frequenza CIOMS III (dati tratti dal data base di studi clinici: nifedipina n = 2.661; placebo n = 1.486; status: 22 febbraio 2006 e dati tratti dallo studio ACTION: nifedipina n = 3.825; placebo n = 3.840).

Le reazioni avverse classificate come “comuni” sono state osservate con una frequenza inferiore al 3%, con l’eccezione dell’edema (9,9%) e della cefalea (3,9%).

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con i prodotti a base di nifedipina sono riassunte nella tabella seguente. All’interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: comune ($\geq 1/100$, $<1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). 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 sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica Edema allergico / angioedema (incl. edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita)	Prurito Orticaria Eruzione cutanea	Reazione anafilattica/ anafilattoide
Disturbi psichiatrici		Reazioni ansiose Disturbi del sonno		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigine Emicrania Capogiro Tremore	Parestesia / Disestesia	Ipoestesia Sonnolenza
Patologie dell’occhio		Disturbi visivi		Dolore oculare
Patologie cardiache		Tachicardia Palpitazioni		Dolore toracico (Angina pectoris)
Patologie vascolari	Edema (incl. Edema periferico) Vasodilatazione	Ipotensione Sincope		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi Congestione nasale		Dispnea Edema polmonare*
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolore gastrointestinale e	Iperplasia gengivale	Vomito Insufficienza dello

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
		addominale Nausea Dispepsia Flatulenza Bocca secca		sfintere gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Incremento transitorio degli enzimi epatici		Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Necrosi epidermica tossica Reazione fotoallergica Porpora palpabile
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari Gonfiore articolare		Artralgia mialgia
Patologie renali e urinarie		Poliuria Disuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di malessere	Dolore aspecifico Brividi		

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

Nei pazienti in dialisi con ipertensione maligna ed ipovolemia si può verificare, a seguito della vasodilatazione, una marcata caduta della pressione arteriosa.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

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 una accurata lavanda gastrica associata, se necessario, ad irrigazione dell'intestino tenue.

Particolarmente nei casi di intossicazione con le formulazioni di nifedipina a lento rilascio, come Adalat compresse a rilascio modificato, 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 plasmaferesi (per l'elevato legame proteico ed il relativamente basso volume di distribuzione).

I disturbi bradicardici del ritmo cardiaco possono essere trattati con β -simpaticomimetici mentre per le alterazioni di questo tipo pericolose per la vita dev'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.

Infusioni di liquidi o plasma expander andranno effettuate con cautela a causa del rischio di sovraccaricare il cuore.

5. Proprietà farmacologiche

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio-antagonisti. Derivati diidropiridinici.
Codice ATC: C08CA05

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.

Popolazione pediatrica:

Sono disponibili informazioni limitate sulla nifedipina in confronto con altri antiipertensivi sia nell'ipertensione acuta che nell'ipertensione a lungo termine con differenti formulazioni in diversi dosaggi. L'efficacia antiipertensiva della nifedipina è stata dimostrata, ma non sono state stabilite le dosi raccomandate, la sicurezza a lungo termine e l'efficacia cardiovascolare.

Non sono disponibili forme di dosaggio pediatriche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale l'assorbimento della nifedipina è rapido e pressoché completo. La disponibilità sistemica della nifedipina somministrata per via orale è del 45-56% a causa dell'effetto del primo passaggio. Con le compresse a rilascio modificato, le concentrazioni plasmatiche e sieriche massime vengono raggiunte tra 1,5 e 4,2 ore. La contemporanea ingestione di alimenti provoca un ritardo, ma non riduce l'assorbimento.

La seguente tabella mostra le concentrazioni plasmatiche di picco (C_{max}) ed i tempi corrispondenti (T_{max}) per le compresse a rilascio modificato.

Dose	C_{max} (μ g/l)	T_{max} (h)
20 mg	26-77	1,5-4,2

Distribuzione

La nifedipina si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (albumina). L'emivita di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è pari a 5-6 minuti.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene metabolizzata a livello della parete intestinale e del fegato, principalmente attraverso processi ossidativi. 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 ritrova in tracce (meno dello 0,1%) nelle urine.

Eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione è di 6-11 ore (compresse a rilascio modificato) a causa dell'assorbimento ritardato. Alla posologia usuale, non è stato riscontrato alcun accumulo della sostanza durante trattamento prolungato. In caso di insufficienza renale non sono state rilevate sostanziali modificazioni rispetto ai volontari sani.

In uno studio di confronto tra la farmacocinetica della nifedipina in pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B) e pazienti con funzionalità epatica normale, in cui è stata somministrata una singola dose orale di Adalat Crono / Candesartan in combinazione a dose fissa (30 mg nifedipina a rilascio modificato + 8 mg candesartan cilexetil) la clearance della nifedipina somministrata per via orale risultava ridotta in media del 48% (Child Pugh A) e 72% (Child Pugh B). Di conseguenza l'AUC e la C_{max} della nifedipina risultavano aumentate in media rispettivamente del 93% e 64% (Child Pugh A) e del 253% e 171% (Child Pugh B) in confronto con pazienti con funzionalità epatica normale. La farmacocinetica della nifedipina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e potenziale cancerogeno.

Tossicità acuta: la tossicità acuta è stata studiata in diverse specie animali. I risultati dei diversi studi sono riportati nella tabella che segue:

	LD50(mg/kg)	
	orale	i.v.
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	~100	0,5-8
Cane	>250	2-3

* livello di confidenza al 95%

Tossicità subacuta e subcronica: la somministrazione orale giornaliera al ratto (50 mg/kg di peso) ed al cane (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) il cane ha 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 dal ratto senza la comparsa di segni di danno d'organo.

Tossicità cronica: il cane ha tollerato fino a 100 mg/kg di peso al dì, somministrati per os per un periodo di un anno, senza presentare effetti tossici. Nel ratto sono comparsi effetti tossici con concentrazioni superiori a 100 ppm nel cibo (circa 5-7 mg/kg di peso corporeo).

Cancerogenesi: uno studio a lungo termine nel ratto (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.
Vedere paragrafo 4.6.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1. Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina, amido di mais, lattosio monoidrato, polisorbato 80, magnesio stearato, ipromellosa, macrogol 4000, titanio diossido, ferro ossido rosso.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

4 anni.

