

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

NIPIN 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato

NIPIN 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa da 30 mg contiene:

Principio attivo:

Nifedipina 30 mg

Ogni compressa da 60 mg contiene:

Principio attivo:

Nifedipina 60 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film a rilascio modificato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della cardiopatia ischemica: angina pectoris cronica stabile (angina da sforzo).
- Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

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:

Adulti	Dose
1. Cardiopatia ischemica Angina pectoris cronicamente stabile (angina da sforzo)	1 cpr da 30 mg al dì

La dose può essere gradatamente aumentata, in accordo con le esigenze individuali dei pazienti, fino ad un dosaggio massimo di 120 mg somministrato una volta al giorno, al mattino.

Ipertensione arteriosa	1 cpr da 30 mg al dì
------------------------	-------------------------

In alcuni casi può risultare opportuno incrementare gradualmente la dose, secondo le esigenze individuali, fino ad un dosaggio massimo di 60 mg somministrato una volta al giorno, al mattino.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia della nifedipina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per l'uso della nifedipina nell'ipertensione sono riportati nel paragrafo 5.1

Modo di somministrazione

La compressa rivestita con film deve essere inghiottita con un po' di acqua al mattino a digiuno; le compresse *non* devono essere masticate o spezzate.

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

La sostanza fotosensibile contenuta nella compressa è sostanzialmente protetta dalla luce all'interno e al di fuori della confezione.

Internamente alla confezione, le compresse sono anche protette dall'umidità e quindi devono essere estratte dall'astuccio solo a scopo di assunzione.

Durata del trattamento

Secondo prescrizione del medico curante.

4.3. Controindicazioni

NIPIN non dev'essere somministrato in caso di ipersensibilità nota alla nifedipina o ad uno degli eccipienti (vedi paragrafo 4.4, vedi paragrafo 6.1).

NIPIN non dev'essere somministrato in caso di shock cardiocircolatorio.

NIPIN non dev'essere somministrato a pazienti con sacca di Kock (ileostomia successiva a proctocolectomia).

La nifedipina non dev'essere somministrata in associazione alla rifampicina in quanto tale combinazione non consente di ottenere livelli plasmatici efficaci della nifedipina a causa dell'induzione enzimatica (vedi paragrafo 4.5).

4.4. Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

Si richiede cautela nei pazienti con pressione arteriosa molto bassa (ipotensione grave con pressione sistolica inferiore a 90 mm HG), in caso di palese insufficienza cardiaca e di grave stenosi aortica.

La nifedipina non dev'essere usata in gravidanza, salvo il caso in cui le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. L'uso della nifedipina dev'essere riservato alle donne con ipertensione grave che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.6).

L'uso della nifedipina durante l'allattamento è sconsigliato in quanto è stato osservato che la nifedipina viene escreta nel latte materno e gli effetti dell'assorbimento orale di piccole quantità di nifedipina non sono noti (vedere paragrafo 4.6).

Occorre monitorare attentamente la pressione arteriosa, quando la nifedipina viene somministrata contestualmente con il solfato di magnesio per via endovenosa, a causa della possibilità di un calo eccessivo di pressione che potrebbe danneggiare sia la madre che il feto.

Come per altri materiali non deformabili, occorre usare cautela nella somministrazione di NIPIN in pazienti con preesistente stenosi gastrointestinale grave, in quanto potrebbero verificarsi sintomi di ostruzione. In casi rarissimi si è verificata la formazione di bezoari che hanno richiesto l'intervento chirurgico.

In casi isolati sono stati riportati sintomi di ostruzione anche in pazienti senza anamnesi nota di disturbi gastrointestinali.

Nel corso di indagini radiologiche (a raggi x) con contrasto di bario, NIPIN può causare effetti falsamente positivi (come dei difetti di riempimento interpretabili come polipi).

Nei pazienti con compromissione della funzione epatica si richiede un attento monitoraggio e, in casi gravi, può essere necessaria una riduzione di dosaggio.

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4. Pertanto tutti i farmaci che notoriamente inibiscono o inducano tale sistema enzimatico possono alterare il primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

I farmaci inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 e che pertanto possono provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche della nifedipina sono, p. es.:

- antibiotici macrolidi (p. es. eritromicina),
- inibitori della proteasi anti-HIV (p.es., ritonavir),
- antimicotici azolici (p.es. ketoconazolo),
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina,
- chinupristina/dalfopristina,
- acido valproico,
- cimetidina.

In caso di co-somministrazione di questi farmaci, occorre monitorare la pressione arteriosa e, se necessario, prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose della nifedipina

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

Per quanto riguarda l'impiego in popolazioni speciali vedi paragrafo 4.2.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Farmaci che influiscono sulla nifedipina:

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4 localizzato sia a livello della mucosa intestinale che del fegato. Pertanto i farmaci che notoriamente inibiscono o inducono questo sistema enzimatico possono alterare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nifedipina (vedi paragrafo 4.4).

Occorre quindi prendere in considerazione sia la portata che la durata delle interazioni quando si somministra la nifedipina insieme ai seguenti farmaci.

Rifampicina

La rifampicina è un forte induttore del sistema del citocromo P450 3A4. Se co-somministrata con la nifedipina, la biodisponibilità della nifedipina viene nettamente ridotta, con conseguente indebolimento della sua efficacia. L'uso della nifedipina in associazione con la rifampicina è pertanto controindicato (vedere paragrafo 4.3).

In caso di cosomministrazione con i seguenti inibitori da deboli a moderati del sistema del citocromo P450 3A4, è necessario monitorare la pressione arteriosa e, se necessario, prendere in considerazione la possibilità di ridurre la dose della nifedipina (vedi paragrafo 4.2).

Antibiotici macrolidi (p.es. eritromicina)

Non sono stati effettuati studi sull'interazione tra la nifedipina e gli antibiotici macrolidi. È noto che alcuni antibiotici macrolidi inibiscono il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di altri farmaci. Pertanto, in caso di cosomministrazione di questi farmaci, non si può escludere la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche della nifedipina (vedi paragrafo 4.4).

L'azitromicina, sebbene strutturalmente correlata alla classe degli antibiotici macrolidi, non è inibitore di CYP3A4.

Inibitori della proteasi anti-HIV (p. es. ritonavir)

Non sono stati ancora eseguiti studi clinici per investigare le potenziali interazioni farmacologiche tra nifedipina e alcuni inibitori della proteasi anti-HIV. È noto che farmaci di questa classe inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4. È stato inoltre dimostrato che farmaci di questa classe inibiscono *in vitro* il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Pertanto in caso di co-somministrazione di farmaci di questa categoria con la nifedipina non si può escludere un sostanziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a causa della diminuzione del metabolismo di primo passaggio e della riduzione dell'eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

Antimicotici azolici (p. es. ketoconazolo)

Non è stato ancora condotto nessuno studio formale per investigare la potenziale interazione farmacologica tra la nifedipina e alcuni antimicotici azolici. È noto che i farmaci di questa classe inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4. In caso di co-somministrazione orale con la nifedipina non si può escludere un sostanziale aumento della biodisponibilità sistemica della nifedipina a causa di una diminuzione del metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Fluoxetina

Non sono stati ancora condotti studi clinici per investigare la potenziale interazione farmacologica tra la nifedipina e la fluoxetina. È stato dimostrato che la fluoxetina inibisce *in vitro* il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Non si può pertanto escludere un aumento delle concentrazioni plasmatiche della nifedipina in caso di co-somministrazione dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Nefazodone

Non sono stati ancora condotti studi clinici per investigare la potenziale interazione farmacologica tra la nifedipina e il nefazodone. È noto che il nefazodone inibisce il metabolismo di altri farmaci, qualora esso sia mediato dal sistema del citocromo P450 3A4. Non si può pertanto escludere un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina in caso di co-somministrazione dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Chinupristina / dalfopristina

La somministrazione contemporanea di chinupristina/dalfopristina e nifedipina può far aumentare le concentrazioni plasmatiche della nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Acido valproico

Non sono stati ancora condotti studi formali per investigare la potenziale interazione tra la nifedipina e l'acido valproico. Poiché è stato dimostrato che, a causa dell'inibizione enzimatica, l'acido valproico aumenta la concentrazione plasmatica della nimodipina, un calcio antagonista strutturalmente simile alla nifedipina, non si può quindi escludere un aumento delle concentrazioni plasmatiche della nifedipina e, di conseguenza, un aumento della sua efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

A causa del suo effetto di inibizione del citocromo P450 3A4, la cimetidina fa aumentare le concentrazioni plasmatiche di nifedipina, con la possibilità di potenziarne l'effetto antipertensivo (vedere paragrafo 4.4).

Ulteriori studi

Cisapride

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

Farmaci anti-epilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come la fenitoina, la carbamazepina e il fenobarbital.

La fenitoina è un induttore del sistema del citocromo P450 3A4. Se la nifedipina viene co-somministrata con la fenitoina, la sua biodisponibilità è ridotta con conseguente indebolimento della sua efficacia. Se i due farmaci vengono co-somministrati, occorre monitorare la risposta clinica alla nifedipina e, se necessario, si deve prendere in considerazione un aumento della dose della nifedipina. Se durante il trattamento in associazione dei due farmaci, si aumenta la dose della nifedipina, occorre prendere in

considerazione una riduzione della dose di nifedipina, nel momento in cui si sospende il trattamento con la fenitoina.

Non sono stati condotti studi formali per investigare la potenziale interazione tra la nifedipina e la carbamazepina o il fenobarbital. Poiché è stato dimostrato che entrambi i farmaci riducono le concentrazioni plasmatiche della nifedipina, un calcio-antagonista con struttura analoga alla nifedipina, a causa dell'induzione enzimatica, non si può escludere una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della nifedipina e, di conseguenza, una diminuzione della sua efficacia.

Effetti della nifedipina su altri farmaci:

Farmaci antipertensivi

La nifedipina può potenziare l'effetto antipertensivo di farmaci antipertensivi contestualmente somministrati, quali:

- diuretici,
- β -bloccanti,
- ACE-inibitori,
- antagonisti dei recettori dell'angiotensina 1 (AT-1)
- altri calcio-antagonisti
- agenti bloccanti α -adrenergici,
- inibitori della PDE5,
- α -metildopa.

Quando la nifedipina viene somministrata contestualmente con beta-bloccanti, il paziente dev'essere attentamente monitorato, perché in alcuni casi isolati si è osservato un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Digossina

La co-somministrazione di nifedipina e digossina può provocare una riduzione della clearance della digossina e quindi un aumento delle concentrazioni plasmatiche della digossina. Per precauzione occorre quindi monitorare il paziente per sintomi di sovradosaggio di digossina e, se necessario, ridurre la dose del glicoside, tenendo conto della concentrazione plasmatica della digossina.

Chinidina

Con la co-somministrazione di nifedipina e chinidina in casi isolati sono stati osservati una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche della chinidina o, una volta sospesa l'assunzione della nifedipina, un netto aumento delle concentrazioni plasmatiche di chinidina. Per questo motivo, se si aggiunge o si sospende la somministrazione della nifedipina, è necessario tenere sotto controllo la concentrazione plasmatica della chinidina e, se necessario, regolarne il dosaggio. Alcuni autori riportano un aumento delle concentrazioni plasmatiche della nifedipina in caso di co-somministrazione dei due farmaci, mentre altri non hanno osservato alcun cambiamento nella farmacocinetica della nifedipina.

Pertanto se alla terapia con nifedipina si affianca la chinidina, occorre esercitare un attento monitoraggio della pressione arteriosa. Se necessario, si deve diminuire la dose di nifedipina.

Tacrolimus

È stato dimostrato che il tacrolimus viene metabolizzato tramite il sistema del citocromo P450 3A4. Dati pubblicati recentemente indicano che la dose di tacrolimus somministrata simultaneamente con la nifedipina in alcuni casi può risultare ridotta. In caso di co-somministrazione dei due farmaci, occorre monitorare le concentrazioni plasmatiche del tacrolimus e, se necessario, occorre considerare una riduzione della dose di tacrolimus.

Interazioni con alimenti:

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4. Pertanto la somministrazione di nifedipina insieme al succo di pompelmo provoca un aumento delle concentrazioni plasmatiche della nifedipina e ne prolunga l'azione a causa della

diminuzione del metabolismo di primo passaggio o della ridotta eliminazione. Di conseguenza l'effetto antipertensivo può risultare amplificato. Dopo una regolare assunzione di succo di pompelmo questo effetto può durare per almeno 3 giorni dopo l'ultima assunzione di succo di pompelmo.

Si raccomanda pertanto di evitare l'assunzione di pompelmo/succo di pompelmo durante il trattamento con la nifedipina (vedi paragrafo 4.2).

Altre forme d'interazione:

La nifedipina può causare il falso innalzamento dei valori spettrofotometrici dell'acido vanilmandelico nelle urine. Essa non influisce invece sulla misurazione con HPLC.

4.6. Fertilità, Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La nifedipina non dev'essere assunta in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con la nifedipina. La nifedipina dev'essere riservata alla terapia di donne con ipertensione grave che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.4).

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

Le informazioni disponibili non sono sufficienti ad escludere effetti avversi del farmaco sul feto e sul neonato.

In studi condotti su animali la nifedipina ha prodotto embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità (vedi paragrafo 5.3).

Le evidenze cliniche disponibili non mostrano uno specifico rischio prenatale. Ciononostante è stato riportato un aumento dell'asfissia perinatale, del ricorso al taglio cesareo, di nascite premature e di ritardo nella crescita intrauterina. Non è chiaro se tali evidenze siano dovute alla condizione d'ipertensione esistente, al suo trattamento o ad uno specifico effetto del farmaco

Allattamento

La nifedipina viene escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte materno è quasi paragonabile alla sua concentrazione sierica nella madre. Per le formulazioni a rilascio immediato si propone di ritardare l'allattamento al seno o il prelievo del latte per 3-4 ore dopo la somministrazione del farmaco, onde ridurre l'esposizione del lattante alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

In casi isolati 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. Nel caso di ripetuto insuccesso della fecondazione *in vitro*, non riconducibile 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 macchinari

Le reazioni al farmaco, che possono variare per intensità da un individuo all'altro, possono influire sulla capacità di guidare o di usare macchinari (vedi paragrafo 4.8). Ciò vale in particolare all'inizio del trattamento, al cambiamento del farmaco e in combinazione con il consumo di alcolici.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (ADRs) sulla base di studi controllati verso placebo con la nifedipina, suddivisi per categorie di frequenza CIOMS III (database dei trial clinici: nifedipina

n = 2.661; placebo n = 1.486; stato dell'informazione: 22 feb 2006 e studio ACTION: nifedipina n = 3.825; placebo n = 3.840), sono elencati di seguito.

Le ADRs elencate alla voce "comuni" sono state osservate con una frequenza inferiore al 3% ad eccezione dell'edema (9,9%) e del mal di testa (3,9%).

Le frequenze delle ADRs riferite con l'uso di prodotti contenenti nifedipina sono state riassunte nella tabella seguente. All'interno di ogni raggruppamento di frequenza, gli effetti indesiderati vengono presentati in ordine di gravità decrescente. La frequenza si definisce come comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Le ADRs individuate solo nel corso della sorveglianza postmarketing, la cui frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili, vengono elencate come frequenza "non nota".

Classificazione per organi/ sistemi (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 ¹)	Prurito Orticaria Eruzione cutanea (Rash)	Reazione anafilattica/anafilattoide
Disturbi psichiatrici		Reazioni d'ansia Disturbi del sonno		

Classificazione per organi/ sistemi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini Emicrania Capogiri 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		Emorragie nasali Congestione nasale		Dispnea
Patologie gastrointestinali	Stipsi	Dolore gastrointestinale e addominale Nausea Dispepsia Flatulenza Bocca secca	Iperplasia gengivale	Bezoario Disfagia Ostruzione intestinale Ulcera intestinale Vomito Insufficienza dello sfintere gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Temporaneo innalzamento degli enzimi epatici		Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Necrolisi epidermica tossica Reazione allergica di fotosensibilità 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	Malessere	Dolore aspecifico Brividi		

= può avere un esito potenzialmente fatale.

Nei pazienti dializzati con ipertensione maligna e ipovolemia, a seguito della vasodilatazione può verificarsi un marcato calo della pressione arteriosa.

È importante comunicare le sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del prodotto medicinale. Ciò permette un monitoraggio continuo del bilancio beneficio/rischio del prodotto medicinale. Ai medici viene richiesto di comunicare qualsiasi sospetta reazione avversa attraverso il Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili> dell'Agenzia Italiana del Farmaco - **Italia**.

4.9. Sovradosaggio Sintomi

Nei casi di grave intossicazione da nifedipina si osservano i sintomi seguenti.

Disturbi della coscienza fino al coma, calo della pressione arteriosa, alterazioni del ritmo cardiaco di tipo tachicardico/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.

A seguito d'ingestione orale si raccomanda un'accurata lavanda gastrica associata, se necessario, a irrigazione dell'intestino tenue.

Specialmente in casi d'intossicazione con formulazioni di nifedipina a rilascio lento come NIPIN a rilascio modificato l'eliminazione dev'essere il più completa possibile e quindi anche dall'intestino tenue, al fine di prevenire l'inevitabile assorbimento successivo della sostanza attiva.

In caso di sovradosaggio l'emodialisi è inutile, dato che la nifedipina non è dializzabile. Tuttavia si raccomanda la plasmaferesi (per l'elevato legame con le proteine plasmatiche e il relativamente basso volume di distribuzione).

I disturbi del ritmo cardiaco di tipo bradicardico possono essere trattati sintomaticamente con β -simpatomimetici e, in caso di bradicardia con rischio di morte, si raccomanda l'applicazione temporanea di pacemaker.

L'ipotensione conseguente a shock cardiogeno e vasodilatazione arteriosa può essere trattata con calcio (10 - 20 ml di soluzione di calcio gluconato 10 % somministrata per iniezione endovenosa lenta e ripetuta se necessario). Come risultato il calcio sierico può raggiungere il livello superiore del range normale o valori leggermente superiori. Se la somministrazione di calcio non ottiene un aumento sufficiente della pressione arteriosa, si possono somministrare anche farmaci simpatomimetici vasocostrittori come la dopamina o la noradrenalina. Il dosaggio di questi farmaci è determinato unicamente dall'effetto ottenuto.

Occorre invece cautela nella somministrazione di liquidi o plasma expander per il rischio di sovraccaricare il cuore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA: Sistema cardiovascolare: calcioantagonisti.

Codice ATC: C08CA05

La nifedipina è un calcio-antagonista della classe delle 1,4 - diidropiridine. I calcio-antagonisti riducono il flusso intracellulare transmembrana degli ioni calcio attraverso i canali lenti del calcio. La nifedipina è particolarmente attiva sulle cellule miocardiche e sulle cellule muscolari lisce delle arterie coronarie e dei vasi di resistenza periferici. A livello cardiaco, la nifedipina dilata le arterie coronarie, in particolar modo i vasi di conduttanza di grosso calibro, perfino nei segmenti normali di aree stenotiche. Inoltre, la nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia vascolare delle coronarie e ne previene il vasospasmo. Il risultato finale consiste nell'aumento del flusso ematico post-stenotico e l'incremento d'apporto di ossigeno. Parallelamente a questo, la nifedipina riduce la richiesta di ossigeno diminuendo la resistenza periferica (post-carico). Nell'impiego a lungo termine, la nifedipina si è dimostrata anche in grado di prevenire lo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche a carico delle arterie coronarie.

La nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia vascolare anche delle arteriole, diminuendo così, le resistenze periferiche e quindi la pressione arteriosa. All'inizio del trattamento con la nifedipina si può verificare un transitorio aumento riflesso della frequenza e quindi della portata cardiaca: tale incremento non è in grado tuttavia di compensare la vasodilatazione. Inoltre, la nifedipina aumenta l'escrezione renale di sodio e

acqua sia nell'uso a breve termine che in quello a lungo termine. L'effetto ipotensivo della nifedipina risulta particolarmente spiccato nei pazienti ipertesi.

Popolazione pediatrica

Sono disponibili informazioni limitate sul confronto tra nifedipina ed altri antiipertensivi, sia nell'ipertensione acuta che nel trattamento dell'ipertensione a lungo termine con differenti formulazioni e diversi dosaggi. Gli effetti antiipertensivi della nifedipina sono stati dimostrati 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

Lo sviluppo delle compresse con nifedipina in forma film-rivestita a rilascio modificato ha consentito la riduzione del numero delle somministrazioni giornaliere con miglioramento della tollerabilità al trattamento e della compliance dei pazienti nel trattamento dell'angina stabile e dell'ipertensione arteriosa essenziale.

La nuova compressa film-rivestita a rilascio modificato (FRM) a contatto con acqua o con i fluidi biologici conduce all'interazione tra le sostanze polimeriche contenute nella FRM e l'acqua.

Tale interazione acqua/polimero, inizialmente leggermente rallentata dalla filmatura idrosolubile, provoca l'idratazione e la distensione delle catene polimeriche, con conseguente liberazione di energia meccanica che determina il rigonfiamento della FRM.

L'interazione immediata nella prima fase del processo viene controllata nei tempi successivi dalla dissoluzione dei componenti solubili del nucleo idratato; questo permette di controllare il rigonfiamento della FRM, in modo da non provocare la distruzione del sistema. Contemporaneamente al processo di rigonfiamento della FRM avviene la cessione del principio attivo che, nel caso della nifedipina avviene prevalentemente per diffusione secondo gradiente di concentrazione, attraverso la porzione rigonfiata della FRM, la quale riduce la sua funzione di barriera man mano che i componenti polimerici si disciolgono.

Grazie al suo comportamento cinetico, NIPIN compresse riesce a mantenere i livelli plasmatici terapeutici per 24 ore.

Principali parametri farmacocinetici di NIPIN compresse:

	C max* (ng · ml ⁻¹)	T max** (h)	Clearance (L/h)
a) 30 mg	42,8 ± 7,4	9,7 ± 1,4	35,9 ± 9,1
b) 60 mg	68,9 ± 9,5	9,08 ± 2,7	44,3 ± 6,8

* Valore medio delle concentrazioni plasmatiche massime.

** Valore medio dei tempi di raggiungimento della concentrazione plasmatica massima.

Quota di assorbimento: superiore al 90%.

Metabolita principale: acido 2-idrossi-metil-5-metossi-carbonil-6-metil-4-(O-nitrofenil)-piridin-3-carbossilico; farmacologicamente inattivo; riscontrabile anche nell'urina dell'uomo dopo somministrazione per os.

Eliminazione: 70-80% per via renale, 15% nelle feci.

Escrezione urinaria: superiore al 90% nelle 24 ore.

Legame proteico del metabolita: circa 55%.

Distribuzione

La nifedipina risulta legata alle proteine plasmatiche (albumina) per il 95%. L'emivita di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è compresa tra i 5 e i 6 minuti.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene metabolizzata nella parete enterica e nel fegato principalmente attraverso processi ossidativi; questi metaboliti non mostrano alcuna attività farmacodinamica.

Eliminazione

La nifedipina viene escreta come metaboliti soprattutto per via renale e, per una quota variabile del 5-15%, attraverso la bile con le feci. Il principio attivo immodificato si ritrova nelle urine soltanto in tracce (inferiore allo 0,1%).

L'emivita terminale di eliminazione risulta tra 1,7-3,4 ore per le formulazioni convenzionali, mentre per NIPIN compresse non rappresenta un parametro significativo dato che la concentrazione plasmatica si mantiene pressoché costante grazie al continuo rilascio ed al successivo assorbimento: solo dopo l'ultima somministrazione la concentrazione plasmatica progressivamente declina con un'emivita di eliminazione sovrapponibile a quella delle formulazioni convenzionali. Nei soggetti con compromissione della funzione renale non si sono riscontrate variazioni significative di questi parametri rispetto ai volontari sani mentre la clearance risulta ridotta nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica: nei casi severi può quindi rendersi necessaria una riduzione del dosaggio.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

La tossicità acuta è stata studiata in diverse specie animali ed i singoli risultati sono riportati nella tabella seguente:

	Dose Letale ₅₀ (DL ₅₀) (mg/kg)	
	<u>orale</u>	<u>endovenosa</u>
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 ai ratti (50 mg/kg di peso corporeo) ed ai cani (100 mg/kg di peso corporeo) per un periodo rispettivamente di 13 e 4 settimane è risultata tollerata e priva di effetti tossici.

Dopo somministrazione parenterale (endovenosa) i cani hanno tollerato, senza danni, fino a 0,1 mg/kg di peso corporeo al giorno per 6 giorni, analogamente ai ratti (2,5 mg/kg di peso corporeo al giorno) per un periodo di 3 settimane.

Tossicità cronica

I cani hanno tollerato senza danni tossici fino a 100 mg/kg di peso corporeo al giorno, somministrati per via orale per oltre un anno. Nei ratti gli effetti tossici sono insorti alle concentrazioni di oltre 100 parti per milione nell'alimentazione (corrispondenti a circa 5-7 mg/kg di peso corporeo).

Carcinogenicità

Uno studio a lungo termine (2 anni) nel ratto non ha messo in evidenza effetti carcinogeni a carico della nifedipina.

Mutagenicità

Per valutare gli effetti mutageni sono stati eseguiti nel topo il test di Ames, il test Dominante-letale ed il test Micronucleo. Non si è messo in evidenza la comparsa di effetti mutageni a carico della nifedipina.

Tossicologia della riproduzione

Vedi paragrafo "Gravidanza e allattamento".

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

NIPIN 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato:

Idrossipropilmetilcellulosa 50,35 mg, polivinilpirrolidone 12,5 mg, carbossimetilcellulosa 40 mg, magnesio stearato 2 mg, silice colloidale 1 mg, talco 6,73 mg, polietilenglicole 6000 1,73 mg, simeticone 0,08 mg, titanio biossido (E171) 0,85 mg, ferro ossido rosso (E172) 0,26 mg.

NIPIN 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato:

Idrossipropilmetilcellulosa 93,8 mg, polivinilpirrolidone 25 mg, carbossimetilcellulosa 80 mg, magnesio stearato 4 mg, silice colloidale 2 mg, talco 12,3 mg, polietilenglicole 6000 2,3 mg, simeticone 0,11 mg, titanio biossido (E171) 1,15 mg, ferro ossido rosso (E172) 0,34 mg.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3. Validità

A confezionamento integro, la validità è di 36 mesi (3 anni).

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Il principio attivo fotosensibile è sostanzialmente protetto dalla luce all'interno ed al di fuori della confezione; si consiglia tuttavia di non esporre a lungo le compresse alla luce solare diretta.

La protezione dall'umidità è garantita solo all'interno della confezione; le compresse dovrebbero quindi essere estratte dall'astuccio solo immediatamente prima dell'uso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore

Astuccio di cartone litografato contenente blister opaco.

Contenuto

NIPIN 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato: 14 compresse da 30 mg.

NIPIN 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato: 14 compresse da 60 mg.

6.6. Istruzioni per l'uso

Vedi paragrafo "Posologia e modo di somministrazione".

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratorio Italiano Biochimico Farmaceutico LISAPHARMA S.p.A.

Via Licinio, 11 - 22036 Erba (CO)

Concessionario per la vendita:

S.F. Group S.r.l. - Via Beniamino Segre, 59 - 00134 ROMA

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NIPIN 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato: A.I.C. n. 031806019

NIPIN 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato: A.I.C. n. 031806021

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

NIPIN 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato: 15.06.1999/15.06.2009

NIPIN 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato: 15.06.1999/15.06.2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

....

Agenzia Italiana del Farmaco