

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE

CITILAT 20 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa contiene:

Principio attivo: Nifedipina mg 20

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato.

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 angina pectoris

- angina pectoris cronica stabile 1 cpr 2 volte al dì (angina da sforzo)

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.

2. In caso di ipertensione arteriosa 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 vanno deglutite intere, con poco liquido, indipendentemente dall'orario dei pasti.

È 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.

Le compresse non devono essere masticate né spezzate!

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico.

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

Informazioni supplementari per categorie particolari di pazienti

Bambini e adolescenti

La sicurezza ed efficacia di Citalat 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

Poiché la nifedipina è quasi completamente metabolizzata nella parete intestinale e nel fegato, nei pazienti con funzionalità epatica compromessa 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 farmaco dal rene in piccola percentuale cinetica rispetto alla dose somministrata (0,1%), non è necessario un adattamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Gravidanza accertata (fino alla 20^a settimana) o presunta e durante l'allattamento.

Shock cardiovascolare.

Terapia concomitante 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 opportune precauzioni d'impiego

È richiesta cautela nei pazienti con pressione sanguigna molto bassa (ipotensione grave con pressione sistolica inferiore a 90 mm Hg), nei casi di insufficienza cardiaca conclamata e in caso di grave 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 rispondono 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^o 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.

È 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.

Non è raccomandato l'uso di nifedipina durante l'allattamento poichè 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).

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

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 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 deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 e quindi possono dare luogo ad un incremento nelle concentrazioni di nifedipina, 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 Citilat

Citilat compresse a rilascio prolungato 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 e 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 è un forte induttore del sistema del citocromo P450 3A4. In caso di somministrazione concomitante con rifampicina, la biodisponibilità della nifedipina viene ridotta sensibilmente con conseguente indebolimento della sua efficacia. Per tale motivo l'impiego di nifedipina in combinazione 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. È noto come alcuni antibiotici macrolidi inibiscano il metabolismo di altri farmaci, mediato dal citocromo P450 3A4. Perciò non può essere escluso un possibile aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito della 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 CYP3A4.

Inibitori delle proteasi anti-HIV (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. È noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre è stato dimostrato che 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 (ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo)

Uno studio specifico sulla possibile interazione tra nifedipina e ketoconazolo, itraconazolo, fluconazolo non è stato ancora eseguito. È 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 sistemica 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. È stato dimostrato che la fluoxetina inibisce *in vitro* il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Perciò non può essere escluso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito della somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Quando 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. È noto come il nefazodone inibisca il metabolismo di altri farmaci, 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).

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 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 d'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 contemporanea somministrazione di cisapride e nifedipina può condurre ad un aumento dei livelli plasmatici 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 dovrebbe 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 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 antipertensivi somministrati in associazione, quali:

- Diuretici,
- β -bloccanti,
- ACE-inibitori,
- antagonisti del recettore dell'angiotensina 1 (AT-1),
- Altri calcio-antagonisti,
- Alfa-bloccanti,
- Inibitori della PDE5,
- Alfa-metildopa.

Qualora si associno la nifedipina a β -bloccanti, il paziente deve essere accuratamente sorvegliato poiché 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 dovrebbe perciò essere controllato per rilevare l'eventuale comparsa di sintomi di sovradosaggio di digossina e, se necessario, il dosaggio del glicoside dovrebbe essere ridotto sulla base dei livelli plasmatici di digossina.

Chinidina

In singoli casi durante la contemporanea somministrazione di nifedipina e chinidina sono stati osservati livelli ridotti di chinidina oppure, dopo sospensione di nifedipina, un netto aumento dei livelli plasmatici di chinidina. Per questa ragione, qualora la nifedipina sia impiegata contemporaneamente o venga sospesa, si raccomanda di mantenere controllata la concentrazione 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 di tacrolimus possa essere ridotto quando esso sia somministrato contemporaneamente alla nifedipina. Comunque, qualora vengano somministrati in associazione, devono essere controllate le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di tacrolimus..

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 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.

Debrisoquina

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

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

La valutazione dei valori urinari dell'acido vanil-mandelico effettuata con il metodo spettrofotometrico, in presenza di nifedipina, può evidenziare falsi incrementi dell'acido

stesso. Tali valori non vengono invece modificati utilizzando il metodo HPLC.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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.

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 al seno

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 ad individuo, possono

compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. 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 lo 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. Nell'ambito di ogni gruppo di frequenza gli effetti indesiderati vengono presentati 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 "Frequenza non nota".

Classificazione per sistema organico (MedDRA)	Comuni	Non comuni	Rari	Frequenza 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	Vertigini, Emicrania, Capogiri, Tremore	Parestesia/ Disestesia	Ipoestesia Sonnolenza
		Disturbi visivi		Dolore oculare

Patologie dell'occhio				
Patologie cardiache		Tachicardia, Palpitazioni		Dolore toracico (angina pectoris)
Patologie vascolari	Edema Vasodilatazione	Ipotensione, Sincope		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi Congestione nasale		Dispnea
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolori gastrointestinali e addominali Nausea Dispepsia Flatulenza Secchezza delle fauci	Iperplasia gengivale	Vomito Insufficienza dello sfintere gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Incremento transitorio degli enzimi epatici		Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:		Eritema		Necrolisi epidermica tossica. Reazione fotoallergica Porpora palpabile
Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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		

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 l'ingestione orale è indicata un'accurata lavanda gastrica associata, se necessario, ad irrigazione dell'intestino tenue.

Particolarmente nei casi d'intossicazione con formulazioni di nifedipina a lento rilascio, come **CITILAT**, l'eliminazione deve essere la più completa possibile, compreso l'intestino tenue, al fine di prevenire l'altrimenti inevitabile 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 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 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. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: cardiovascolari : 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 pressochè 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 prolungato, 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 prolungato.

Dose	C _{max} (µg/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 (comprese a rilascio prolungato) 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 presenza di compromissione della funzionalità epatica l'emivita di eliminazione è nettamente allungata e la clearance totale del farmaco si riduce. Nei casi più severi può essere necessaria una riduzione della dose (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 microgranulare, amido di mais, lattosio, polisorbato 80, magnesio stearato.

Rivestimento: Idrossipropilmetilcellulosa; polietilenglicole; titanio biossido; ferro ossido rosso.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Anni 4 a confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4. Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

Conservare il blister nel contenitore originale.

6.5. Natura del confezionamento primario e contenuto della confezione

Blister costituito dall'accoppiamento di una lamina di PVC e alluminio.

Scatola da 50 compresse da 20 mg.

6.6. Eventuali precauzioni particolari da prendere per l'eliminazione del medicinale utilizzato e dei rifiuti derivati da tale medicinale

Dopo l'uso non disperdere i contenitori nell'ambiente.

Per l'eliminazione del prodotto utilizzare gli appositi contenitori per la raccolta differenziata dei medicinali.

7. TITOLARE DELL'AIC

LABORATORIO FARMACEUTICO C.T. S.r.l. - Strada Solaro n. 75-77 - Sanremo

8. NUMERO DELL'AIC

50 compresse 20 mg : AIC 024085045.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE O DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

01/06/2005

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 10/06/2016

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).