

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIFEDIPINA HEXAL 10 mg capsule molli.
NIFEDIPINA HEXAL 20 mg compresse a cessione regolata.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene: nifedipina 10 mg.

Una compressa a cessione regolata contiene: nifedipina 20 mg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli.
Comprese a cessione regolata.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

NIFEDIPINA HEXAL 10 mg capsule molli

Trattamento della cardiopatia ischemica

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

Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

Trattamento delle crisi ipertensive.

Trattamento della Sindrome di Raynaud (primaria e secondaria).

NIFEDIPINA HEXAL 20 mg compresse a cessione regolata

Trattamento della cardiopatia ischemica: angina pectoris cronica-stabile (angina da sforzo).

Trattamento dell'ipertensione arteriosa.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

DOSAGGIO

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

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

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

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

NIFEDIPINA HEXAL 10 mg capsule molli

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

1. *in caso di cardiopatia ischemica:*
 - angina pectoris cronica-stabile (angina da sforzo): 1 capsula di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg, 3 volte al dì;
 - angina pectoris vasospastica (angina di Prinzmetal, angina variante): 1 capsula di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg, 3 volte al dì.
Se necessario, il dosaggio può essere incrementato gradualmente in funzione delle esigenze individuali fino a un massimo di 60 mg al giorno (2 capsule di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg, 3 volte al dì).
2. *in caso di ipertensione arteriosa:*
1 capsula di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg, 3 volte al dì.
Se necessario, il dosaggio può essere incrementato gradualmente in funzione delle esigenze individuali fino a un massimo di 60 mg al giorno (2 capsule di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg, 3 volte al dì).
3. *in caso di crisi ipertensiva:*
1 capsula di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg in singola dose.
Qualora l'effetto sulla pressione arteriosa fosse insufficiente, un'ulteriore capsula (10 mg) può essere somministrata dopo circa 30 minuti. Se gli intervalli tra le dosi dovessero essere più brevi e/o la dose più elevata, si potrebbero manifestare pericolose condizioni di ipotensione.
4. *in caso di Sindrome di Raynaud:*
1 capsula di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg, 3 volte al dì.
Se necessario, il dosaggio può essere incrementato gradualmente in funzione delle esigenze individuali fino a un massimo di 60 mg al giorno (2 capsule di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg, 3 volte al dì).

NIFEDIPINA HEXAL 20 mg compresse a cessione regolata

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

1. *in caso di cardiopatia ischemica:*
 - angina pectoris cronica-stabile (angina da sforzo): 1 compressa di NIFEDIPINA HEXAL 20 mg a cessione regolata, 2 volte al dì.
In alcuni casi può risultare opportuno incrementare la dose fino a un massimo di 60 mg al dì.
2. *in caso di ipertensione arteriosa:*
1 compressa di NIFEDIPINA HEXAL 20 mg a cessione regolata, 2 volte al dì.
In alcuni casi può risultare opportuno incrementare la dose fino a un massimo di 60 mg al giorno.

SOMMINISTRAZIONE

Sia le capsule a rapida azione sia le compresse a cessione regolata vanno generalmente deglutite intere, con poco liquido, indipendentemente dai pasti. La contemporanea assunzione di alimenti determina un ritardo ma non una riduzione dell'assorbimento.

NIFEDIPINA HEXAL 10 mg capsule molli

In caso di dosi singole di 20 mg, l'intervallo di tempo compreso fra due assunzioni

delle capsule non dovrebbe essere inferiore a 2 ore.
Qualora si rendesse necessaria una azione particolarmente rapida, ad es. nel caso di crisi ipertensive, la capsula va masticata e quindi deglutita.

NIFEDIPINA HEXAL 20 mg (compresse a cessione regolata)

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

Qualora in pazienti affetti da angina pectoris non si ottenga un sufficiente risultato terapeutico dopo circa 14 giorni di trattamento, si consiglia su prescrizione medica la somministrazione di NIFEDIPINA HEXAL 10 mg a rapida azione.

DURATA DEL TRATTAMENTO

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico curante. In relazione alla pronunciata attività antiischemica e antipertensiva sia NIFEDIPINA HEXAL 10 mg che NIFEDIPINA HEXAL 20 mg a cessione regolata, dovrebbero essere sospese gradualmente, in particolare quando vengono impiegati dosaggi elevati.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità nota al principio attivo o ad altri componenti della formulazione.
- Gravidanza accertata o presunta e in corso di allattamento.
- Shock cardiovascolare.
- Marcata stenosi aortica.
- Terapia concomitante con rifampicina (in quanto l'induzione enzimatica non consente di ottenere livelli plasmatici efficaci di nifedipina).

La nifedipina nella formulazione a rilascio immediato (10 mg) è controindicata nell'angina instabile e dopo infarto miocardico recente (per almeno 4 settimane dall'infarto miocardico).

4.3 Speciali avvertenze e speciali precauzioni per l'uso

Per gli effetti della nifedipina sulle resistenze vascolari periferiche è raccomandabile prudenza in caso di marcata ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg) ed è necessario controllare attentamente la pressione arteriosa all'inizio della terapia e fino a quando non sia stata raggiunta la posologia di mantenimento. Per lo stesso motivo la nifedipina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca, stenosi aortica e in quelli in trattamento con β -bloccanti o farmaci ipotensivi.

Il principio attivo, nella formulazione a rilascio immediato (10 mg), 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, in particolare all'inizio del trattamento.

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

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

In corso di gravidanza (vedi paragrafo 4.3 Controindicazioni), in situazioni di emergenza ipertensiva, quali ad esempio l'eclampsia, il farmaco deve essere utilizzato sotto la responsabilità e lo stretto controllo del medico.

Si raccomanda particolare cautela quando si somministra nifedipina in associazione a solfato di magnesio per via endovenosa, a causa di una possibile eccessiva caduta pressoria.

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

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

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

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

L'effetto di nifedipina sulla pressione arteriosa può essere potenziato da quello di altri farmaci antipertensivi.

La terapia concomitante con farmaci β -bloccanti è generalmente ben tollerata; tuttavia c'è il rischio di ipotensione, esacerbazione dell'angina e insufficienza cardiaca.

La concomitante somministrazione di nifedipina con agenti ipotensivi (metildopa, idralazina, captopril ecc.) può favorire l'incidenza di grave ipotensione.

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

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

La cimetidina eleva il livello plasmatico di nifedipina e può potenziarne l'effetto antipertensivo.

La rifampicina, per il suo effetto d'induzione enzimatica, accelera il metabolismo della nifedipina, riducendone potenzialmente l'efficacia; per tale motivo l'impiego di nifedipina in combinazione con rifampicina risulta controindicato.

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.

L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo inibisce il metabolismo ossidativo della nifedipina con conseguente aumento della sua concentrazione plasmatica che può causare un maggiore effetto antipertensivo.

La valutazione dei valori urinari dell'acido vanililmandelico 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 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

La nifedipina è controindicata in corso di gravidanza. La nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, comprese le anomalie digitali. Tali anomalie sono, verosimilmente, il risultato della compromissione del flusso ematico uterino. La somministrazione del principio attivo ha comportato una varietà di effetti tossici a carico dell'embrione, della placenta e del feto come scarso sviluppo fetale (ratto, topo, coniglio), ridotte dimensioni placentari ed ipotrofia dei villi coriali (scimmia), morte degli embrioni e dei feti (ratto, topo, coniglio) e prolungamento della gestazione/ridotta sopravvivenza neonatale (ratto; non valutati in altre specie).

Tutti i dosaggi associati ad effetti teratogeni, embriotossici e fetotossici erano tossici per l'organismo materno e, comunque, risultavano di molte volte superiori alla posologia massima indicata per l'impiego umano. Non esistono studi adeguati e ben controllati nelle donne in gravidanza.

In casi singoli di fertilizzazione 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 fertilizzazione in vitro, non riconducibili ad altri motivi, i calcio-antagonisti come la nifedipina dovrebbero essere considerati una possibile causa.

Allattamento

La nifedipina passa nel latte materno. 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.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

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

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comuni basate sulle sperimentazioni cliniche effettuate con la formulazione da 10 mg e classificate per frequenza ed apparato sono:

Frequenza d'incidenza ($\geq 1\% < 10\%$):

Organismo nel suo complesso: astenia (stanchezza).

Apparato cardiovascolare: vasodilatazione (vampate, sensazione di calore).

Disordini metabolici e nutrizionali: edema periferico.

Sistema nervoso: giramento di testa, cefalea.

Frequenza d'incidenza ($\geq 0,1\% < 1\%$):

Apparato cardiovascolare: sintomatologia pseudo-anginosa, dolore toracico, ipotensione, palpitazione, tachicardia.

Apparato digerente: stipsi, diarrea, nausea.

Sistema nervoso: nervosismo.

Cute ed annessi: prurito, rash (esantema).

Organi di senso: alterazione della vista.

Frequenza d'incidenza ($\geq 0,01\% < 0,1\%$):
Organismo nel suo complesso: reazione allergica.
Apparato cardiovascolare: sincope.
Apparato muscolo-scheletrico: mialgia.
Sistema nervoso: tremore, vertigine.
Apparato respiratorio: dispnea.
Apparato uro-genitale: aumento dell'escrezione urinaria giornaliera.

Le reazioni avverse più comuni basate sulle segnalazioni spontanee e classificate per frequenza ed apparato, calcolate sulla popolazione esposta al farmaco sono:

Frequenza d'incidenza ($\geq 0,01\% < 0,1\%$)
Apparato digerente: iperplasia gengivale.

Frequenza d'incidenza ($< 0,01\%$):
Apparato digerente: disturbi gastroenterici, alterazione degli indici di funzionalità epatica.
Apparato emo-linfatico: agranulocitosi, porpora.
Disordini metabolici e nutrizionali: iperglicemia.
Sistema nervoso: parestesia.
Cute ed annessi: ginecomastia, dermatite fotosensibile, orticaria.

*Le reazioni avverse più comuni basate sulle sperimentazioni cliniche effettuate con la formulazione da **20 mg** e classificate per frequenza ed apparato sono:*

Frequenza d'incidenza ($\geq 1\% < 10\%$):
Organismo nel suo complesso: astenia (stanchezza).
Apparato cardiovascolare: vasodilatazione (arrossamento, vampate di calore), palpitazioni.
Apparato digerente: nausea.
Disordini metabolici e nutrizionali: edema periferico.
Sistema nervoso: capogiro, cefalea.

Frequenza d'incidenza ($\geq 0,1\% < 1\%$):
Apparato cardiovascolare: sintomatologia simil-anginosa, dolore toracico, ipotensione, tachicardia, sincope.
Apparato digerente: stipsi, diarrea.
Apparato muscolo-scheletrico: mialgia.
Sistema nervoso: irritabilità, parestesia, tremore, vertigine.
Cute ed annessi: prurito, rash (esantema, eritema).
Organi di senso: alterazione della vista.
Apparato respiratorio: dispnea.
Apparato uro-genitale: aumento dell'escrezione urinaria giornaliera.

Frequenza d'incidenza ($\geq 0,01\% < 0,1\%$):
Disordini metabolici e nutrizionali: iperglicemia.
Apparato digerente: disturbi gastroenterici (sensazione di ingombro gastroenterico), alterazioni degli indici di funzionalità epatica (aumento delle transaminasi, colestasi intraepatica).
Cute ed annessi: orticaria e dermatite fotosensibile.

Apparato emo-linfatico: porpora.

Le reazioni avverse più comuni basate sulle segnalazioni spontanee e classificate per frequenza ed apparato, calcolate sulla popolazione esposta al farmaco sono:

Frequenza d'incidenza $\leq 0,01\%$:

Apparato digerente: iperplasia gengivale.

Apparato emo-linfatico: agranulocitosi.

Cute ed annessi: ginecomastia, eritromelalgia, dermatite esfoliativa.

Sono stati, occasionalmente, segnalati anche: anemia, leucopenia, trombocitopenia, epatite, aumento della fosfatasi alcalina, LDH, disturbi della sfera sessuale, ipotensione, pirosi gastrica, flatulenza, crampi intestinali, insonnia, congestione nasale, mal di gola, tosse, asma, rigidità ed infiammazioni articolari, sudorazione, brivido, febbre.

Altre formulazioni di nifedipina: reazione allergica (reazione anafilattica).

Nei pazienti dializzati con ipertensione maligna ed ipovolemia si può verificare una importante caduta dei valori pressori a causa della vasodilatazione periferica.

4.9 Sovradosaggio

Sintomatologia

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

Trattamento

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

Dopo l'ingestione orale è indicata una accurata lavanda gastrica, eventualmente associata all'irrigazione del piccolo intestino. Particolarmente nei casi di intossicazione con la formulazione nifedipina a lento rilascio (20 mg), l'eliminazione del farmaco 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, deve essere preso in considerazione l'impiego di un "pacemaker" temporaneo.

L'ipotensione come risultato dello shock cardiogeno e dalla vasodilatazione arteriosa si può trattare con il calcio (10-20 ml di soluzione di calcio gluconato al 10% da somministrare lentamente per via endovenosa, eventualmente da ripetere). Come risultato, la calcemia può raggiungere i valori alti della norma o superarli di poco.

Qualora l'effetto del calcio sulla pressione sanguigna dovesse rivelarsi insufficiente dovranno essere somministrati anche dei vasocostrittori simpaticomimetici, quali la dopamina o la noradrenalina, il cui dosaggio dovrà essere determinato esclusivamente dal risultato ottenuto.

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

5 PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

La nifedipina è un calcio-antagonista del gruppo 1,4 diidropiridinico.

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

A livello cardiaco la nifedipina dilata le arterie coronarie, in particolare i grandi vasi di conduttanza ed anche i segmenti di parete libera da patologia nelle zone parzialmente stenotiche. Inoltre la nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia vasale allo stesso livello prevenendone il vasospasmo.

Il risultato finale di queste azioni è un incremento del flusso ematico post-stenotico e conseguentemente un aumento dell'apporto di ossigeno. Contemporaneamente a ciò la nifedipina riduce la richiesta miocardica di ossigeno riducendo le resistenze periferiche (post-carico). In terapia cronica, a lungo termine, la nifedipina è anche in grado di prevenire lo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche a livello coronarico.

La nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia arteriolare, pertanto, riducendo le resistenze periferiche aumentate è in grado di abbassare la pressione arteriosa. All'inizio della terapia con nifedipina si può verificare un transitorio incremento riflesso della frequenza cardiaca e quindi della portata cardiaca. Comunque questo incremento non è tale da compensare la vasodilatazione. Inoltre la nifedipina provoca un aumento della escrezione renale di acqua e sodio, sia nel trattamento a breve termine che in quello a lungo termine. L'effetto ipotensivo della nifedipina è particolarmente pronunciato nei pazienti ipertesi.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene immediatamente e quasi completamente assorbita. La biodisponibilità sistemica della nifedipina somministrata per os è del 45-56% a causa dell'effetto del primo passaggio epatico. La massima concentrazione plasmatica e sierica viene raggiunta a 30-60 minuti con NIFEDIPINA HEXAL 10 mg capsule molli e ad 1,5-4,2 ore con NIFEDIPINA HEXAL 20 mg compresse a cessione regolata. La contemporanea assunzione di alimenti ne ritarda l'assorbimento ma non lo riduce.

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

Dose	C_{max} ($\mu\text{g/l}$)	T_{max} (h)
10 mg	65 -100	a stomaco vuoto: 0,5-1 a stomaco pieno: 1-2
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 stata determinata essere di 5-6 minuti.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene metabolizzata a livello della parete intestinale e del fegato principalmente attraverso un processo ossidativo. I metaboliti ossidati non presentano attività farmacologica.

La via di escrezione fondamentale della nifedipina nella forma ossidata è quella renale, solo il 5-15% viene escreto attraverso la bile con le feci. Il farmaco non metabolizzato si trova in tracce (meno dello 0,1%) nelle urine.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione è di 1,7 - 3,4 ore per NIFEDIPINA HEXAL 10 mg capsule molli, e di 6-11 ore per NIFEDIPINA HEXAL 20 mg compresse a cessione regolata, a causa dell'assorbimento ritardato. Non è stato riscontrato alcun accumulo della sostanza, alla posologia usuale, durante trattamento prolungato.

In caso di insufficienza renale non sono state rilevate sostanziali modificazioni rispetto ai volontari sani.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

* Intervallo di confidenza 95%

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

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

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Lista degli eccipienti

Ogni capsula da 10 mg di gelatina molle contiene:

glicole polietilenico - glicerina - sodio saccharinato - mentolo - gelatina - ferro ossido (E172).

Ogni compressa da 20 mg a cessione regolata contiene:

polisorbato - amido di mais - lattosio - cellulosa microcristallina - magnesio stearato - polietilenglicole - poliidrossi-propilmetilcellulosa - titanio ossido (E171) - ferro ossido (E172).

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Validità

3 anni.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

La nifedipina è altamente sensibile alla luce: pertanto capsule e compresse non debbono essere rotte perché la protezione dalla luce non è più assicurata.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio litografato contenente blister in PP/Al.

NIFEDIPINA HEXAL 50 capsule molli da 10 mg.

NIFEDIPINA HEXAL 50 compresse a cessione regolata da 20 mg.

6.6 Istruzioni per l'uso

La sostanza altamente fotosensibile contenuta nella capsula (10 mg) e nella compressa a cessione regolata (20 mg) è sostanzialmente protetta dalla luce sia all'interno che all'esterno della confezione. Si consiglia tuttavia di non esporre a lungo le compresse e le capsule alla luce solare diretta. Le compresse dovranno essere tolte dalla confezione solo immediatamente prima dell'assunzione.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

HEXAL S.p.A.

Largo U. Boccioni, 1 – 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NIFEDIPINA HEXAL 50 capsule molli da 10 mg AIC n°031227010.

NIFEDIPINA HEXAL 50 compresse a cessione regolata da 20 mg

AIC n°031227022.

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 1998/Agosto 2003

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

AGOSTO 2004

000776_031227_RCP.DOCG

Agenzia Italiana del Farmaco