

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIFEDIPINA DOC Generici 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida a rilascio prolungato contiene 20 mg di nifedipina

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, lattosio e giallo tramonto (E110)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento della **cardiopatía 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

Dosi orientative

1. In caso di **cardiopatía ischemica**

- angina pectoris cronica stabile (angina da sforzo) 1 capsula di nifedipina 2 volte al dì

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

In genere le capsule vanno deglutite intere, con poco liquido, indipendentemente dai pasti. L'ingestione contemporanea di alimenti ritarda l'assorbimento ma non lo riduce.

Adulti

Dosi orientative

2. In caso di **ipertensione arteriosa**

1 capsula di nifedipina 2 volte al dì

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

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di 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

In genere le capsule vanno deglutite intere, con poco liquido, indipendentemente dai pasti. L'ingestione contemporanea di alimenti ritarda l'assorbimento ma non lo riduce.

L'intervallo di tempo fra due assunzioni di capsule 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 capsule (10 mg) a rapida azione.

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

Si consiglia tuttavia di non esporre a lungo le capsule alla luce solare diretta.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico curante.

In relazione alla pronunciata attività antiischemica ed antiipertensiva, nifedipina dovrebbe essere sospesa gradualmente, in particolare quando vengono impiegati dosaggi elevati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Shock cardiovascolare.

L'uso concomitante con rifampicina è controindicato in quanto l'induzione enzimatica può non consentire di raggiungere livelli plasmatici efficaci di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda prudenza nei pazienti con pressione arteriosa molto bassa (grave ipotensione con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), nei casi di manifesta insufficienza cardiaca ed in quelli di grave stenosi aortica.

La nifedipina non deve essere usata in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. La somministrazione di nifedipina deve essere limitata alle donne con grave ipertensione che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.6).

La nifedipina non è raccomandata per l'uso durante l'allattamento, perché è stato segnalato che viene escreta nel latte umano e gli effetti di assorbimento orale di piccole quantità di nifedipina non sono noti (vedere paragrafo 4.6).

È necessario un attento controllo della pressione arteriosa anche quando si somministra 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.

In situazioni di emergenza ipertensiva, quali ad esempio l'eclampsia, il farmaco deve essere utilizzato sotto la responsabilità e lo stretto controllo del medico.

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

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4. I farmaci che sono noti per inibire o indurre questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

I farmaci, che sono deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, che quindi possono portare ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche 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 con questi farmaci, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere considerata una riduzione della dose di nifedipina.

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.

Il medicinale non è controindicato per i soggetti affetti da malattia celiaca.

NIFEDIPINA DOC Generici 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.

NIFEDIPINA DOC Generici contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza sucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

NIFEDIPINA DOC Generici contiene il colorante giallo tramonto (E110) che può causare reazioni allergiche.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla nifedipina

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale sia del fegato. I farmaci che sono noti per inibire o indurre 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 induce fortemente il sistema del citocromo P450 3A4. In caso di somministrazione concomitante con rifampicina, la biodisponibilità della nifedipina viene sensibilmente ridotta e quindi la sua efficacia viene diminuita. L'impiego di nifedipina in associazione con rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3).

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.

Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina)

Non sono stati condotti studi di interazione tra nifedipina ed antibiotici macrolidi.

È noto che alcuni antibiotici macrolidi inibiscono il metabolismo di altri farmaci mediato dal citocromo P450 3A4.

Non si può escludere pertanto un incremento della concentrazione plasmatica di nifedipina in caso di somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

L'azitromicina, sebbene strutturalmente correlata alla classe degli antibiotici macrolidi, è priva di attività inibente il CYP3A4.

Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir)

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per valutare la potenziale interazione tra la nifedipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV. È noto che i farmaci di questa classe inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre è stato dimostrato che essi inibiscono *in vitro* il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Quando sono somministrati in associazione con la nifedipina non può essere escluso un sostanziale incremento della concentrazione plasmatica di nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio ed ad una ridotta eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo)

Non è stato ancora condotto uno studio formale per valutare la possibile interazione tra nifedipina e certi antimicotici azolici. È noto che i farmaci di questa classe inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4.

Quando tali farmaci vengano somministrati per via orale in associazione alla nifedipina non si può escludere un sostanziale incremento della biodisponibilità sistemica della nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Fluoxetina

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

Nefazodone

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per valutare la possibile interazione tra nifedipina e nefazodone. È noto che il nefazodone inibisce il metabolismo di altri farmaci, mediato dal citocromo P450 3A4. Pertanto, non si può escludere un incremento della concentrazione plasmatica di nifedipina, in caso di somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Quinupristin/dalfopristin

La simultanea somministrazione di quinupristin/dalfopristin e nifedipina può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Acido valproico

Non sono stati condotti studi formali per valutare la potenziale interazione tra nifedipina e acido valproico. Dal momento che è stato dimostrato che l'acido valproico aumenta la concentrazione plasmatica della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso un processo di inibizione enzimatica, non si può escludere un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina, e quindi un aumento dell'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

La cimetidina, per il suo effetto di inibizione sul sistema del citocromo P450 3A4, aumenta la concentrazione plasmatica di nifedipina e può potenziarne l'effetto antiipertensivo (vedere paragrafo 4.4).

Altri studi

Cisapride

La somministrazione contemporanea di cisapride e nifedipina può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina.

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

La fenitoina induce il sistema del citocromo P450 3A4. In caso di somministrazione contemporanea di fenitoina e nifedipina, la biodisponibilità della nifedipina è ridotta e quindi l'efficacia risulta diminuita.

Quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, la risposta clinica alla nifedipina deve essere controllata e, se necessario, deve essere preso in considerazione un aumento della dose.

Se il dosaggio di nifedipina viene incrementato durante la somministrazione contemporanea dei due farmaci, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di nifedipina quando viene interrotto il trattamento con la fenitoina.

Non sono stati condotti studi formali per valutare la potenziale interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbitale. Dal momento che è stato dimostrato che entrambi i farmaci riducono la concentrazione plasmatica della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso un processo di induzione enzimatica, non si può escludere una riduzione della concentrazione plasmatica di nifedipina, e quindi una riduzione dell'efficacia.

Effetti della nifedipina su altri farmaci

Antipertensivi

La nifedipina può aumentare 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
- - bloccanti α -adrenergici,
- - inibitori della PDE5,
- - α -metildopa.

Quando la nifedipina è somministrata in associazione ai β -bloccanti, il paziente deve essere accuratamente controllato poiché è noto che, in casi isolati, si può verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Digossina

La somministrazione contemporanea di nifedipina e digossina può portare ad una riduzione della clearance della digossina e di conseguenza ad un aumento della concentrazione plasmatica della digossina. A scopo precauzionale il paziente deve essere controllato per rilevare l'eventuale comparsa di sintomi da sovradosaggio di digossina e, se necessario, deve essere ridotto il dosaggio del glicoside (digossina) sulla base della sua concentrazione plasmatica.

Chinidina

In singoli casi, quando nifedipina e chinidina sono state somministrate in associazione, è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di chinidina oppure, dopo sospensione di nifedipina, è stato osservato un netto aumento della concentrazione plasmatica di chinidina. Per questa ragione, quando la nifedipina viene somministrata in associazione o viene sospesa, si raccomanda di mantenere controllata la concentrazione plasmatica di chinidina e, se necessario, di aggiustarne il dosaggio.

Alcuni autori segnalano un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina in caso di somministrazione contemporanea dei due farmaci, mentre altri non hanno osservato variazioni nella farmacocinetica della nifedipina.

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

Tacrolimus

È stato dimostrato che il tacrolimus viene metabolizzato attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. Dati di recente pubblicazione indicano che, in singoli casi, il dosaggio di tacrolimus può essere ridotto quando esso sia somministrato in associazione alla nifedipina.

In caso di somministrazione contemporanea dei due medicinali la concentrazione plasmatica di tacrolimus deve essere controllata e, se necessario, deve essere presa in considerazione 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 nifedipina e succo di pompelmo porta ad un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina e ne prolunga l'azione a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio o di una diminuzione della clearance. Di conseguenza l'effetto antiipertensivo può risultare aumentato. In caso di consumo regolare di succo di pompelmo, questo effetto può durare per almeno 3 giorni dall'ultima assunzione di succo di pompelmo.

Pertanto, il consumo di pompelmo/succo di pompelmo dev'essere evitato durante il trattamento con nifedipina.

Interazioni di altro genere

La valutazione dei valori urinari dell'acido vanilil-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 ed allattamento

Gravidanza

La nifedipina non deve essere usata in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. La somministrazione di nifedipina deve essere limitata alle donne con grave ipertensione che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.4).

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

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

Le informazioni disponibili sono insufficienti per escludere effetti avversi sul feto e sul neonato.

Negli studi condotti sugli animali è stato dimostrato che la nifedipina è in grado di provocare embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità.

La nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, comprese le anomalie digitali. Tali anomalie sono, verosimilmente, il risultato della compromissione del flusso ematico uterino. La somministrazione del principio attivo ha comportato una varietà di effetti tossici a carico dell'embrione, della placenta e del feto come scarso sviluppo

fetale (ratto, topo, coniglio), ridotte dimensioni placentari ed ipotrofia dei villi coriali (scimmia), morte degli embrioni e dei feti (ratto, topo, coniglio) e prolungamento della gestazione/ridotta sopravvivenza neonatale (ratto; non valutati in altre specie). Tutti i dosaggi associati ad effetti teratogeni, embriotossici e fetotossici erano tossici per l'organismo materno e, comunque, risultavano di molte volte superiori la posologia massima indicata per l'impiego umano.

Dall'evidenza clinica disponibile non è stato identificato uno specifico rischio prenatale. Sono comunque stati segnalati un aumento di asfissia perinatale, parto cesareo ed anche prematurità e ritardo della crescita intrauterina. Non è chiaro se queste segnalazioni siano dovute all'ipertensione latente, al suo trattamento o ad un'azione specifica del farmaco.

Allattamento

La nifedipina viene escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è paragonabile alla concentrazione plasmatica della madre.

Per le formulazioni a rilascio immediato, si suggerisce di allattare o prelevare latte 3 o 4 ore dopo la somministrazione del farmaco per ridurre l'esposizione del neonato alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

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

Nei casi di ripetuto insuccesso di fecondazione *in vitro*, non riconducibili ad altri motivi, i calcio-antagonisti come la nifedipina devono 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 dati tratti dallo studio ACTION: nifedipina n = 3.825; placebo n = 3.840): le reazioni avverse (ADRs) classificate come "comuni" sono state osservate con una frequenza inferiore al 3%, con l'eccezione dell'edema (9,9%) e della cefalea (3,9%).

Le frequenze delle reazioni avverse segnalate con i prodotti a base di nifedipina sono riassunte nella tabella seguente. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come: comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) e raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing e per le quali non è stato possibile definire la frequenza, sono riportate come frequenza "Non nota".

Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi, leucopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica, edema allergico/angioedema (incl. edema laringeo ¹)	Prurito, orticaria, eruzione cutanea	Reazione anafilattica/anafilattoide
Disturbi psichiatrici		Reazioni ansiose, disturbi del sonno		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigine, emicrania, capogiro, tremore	Parestesia/disestesia	Ipoestesia, sonnolenza
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi		Dolore oculare
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni		Dolore toracico (Angina pectoris)
Patologie vascolari	Edema, vasodilatazione	Ipotensione, sincope		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi, congestione nasale		Dispnea, edema polmonare ²
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolore gastrointestinale e addominale, 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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari, gonfiore articolare		Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Poliuria, disuria		
Patologie dell'apparato		Disfunzione		

riproduttivo e della mammella		erettile		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di malessere	Dolore aspecifico, brividi		

¹ può mettere in pericolo la vita del paziente

² sono stati segnalati casi nell'impiego come farmaco tocolitico in gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

Sono stati, occasionalmente, segnalati anche: anemia, trombocitopenia, epatite, disturbi della sfera sessuale, pirosi gastrica, mal di gola, tosse, asma, sudorazione, febbre.

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

Dopo ingestione orale è indicata una accurata lavanda gastrica associata, se necessario, ad irrigazione del piccolo intestino.

Particolarmente nei casi di intossicazione con le formulazioni di nifedipina a lento rilascio, come NIFEDIPINA DOC Generici, l'eliminazione deve essere la più completa possibile, compreso l'intestino tenue, al fine di prevenire l'assorbimento del principio attivo.

L'emodialisi è inutile in quanto la nifedipina non è dializzabile, ma è consigliabile la plasmaferesi (per l'elevato legame proteico ed il relativamente basso volume di distribuzione).

I disturbi bradicardici del ritmo cardiaco possono essere trattati con β -simpaticomimetici mentre per le alterazioni di questo tipo pericolose per la vita deve essere preso in considerazione l'impiego di un "pacemaker" temporaneo.

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

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

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

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.

Popolazione pediatrica:

Sono disponibili informazioni limitate sulla nifedipina in confronto con altri antiipertensivi, sia nell'ipertensione acuta che nel trattamento dell'ipertensione a lungo termine con differenti formulazioni in 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

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene immediatamente e quasi completamente assorbita. La disponibilità sistemica della nifedipina somministrata per via orale è del 45-56% a causa dell'effetto del primo passaggio. Le massime concentrazioni plasmatiche e sieriche vengono raggiunte tra 1,5 e 4,2 ore con nifedipina.

La contemporanea ingestione di alimenti provoca un ritardo, ma non riduce l'assorbimento.

La seguente tabella mostra le concentrazioni plasmatiche al picco (C_{max}) ed i tempi corrispondenti (T_{max}) di nifedipina

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale la nifedipina viene metabolizzata a livello della parete intestinale o del fegato principalmente attraverso un processo ossidativo. I metaboliti ossidativi 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 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 (LD 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) ed a cani (100 mg/kg di peso) per periodi rispettivamente di 13 e 4 settimane è stata tollerata senza la comparsa di effetti tossici.

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

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

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 ed il test del micronucleo. Non è stato possibile evidenziare alcun effetto mutageno della nifedipina.

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio, amido di mais, lattosio, povidone K30, copolimero dell'acido metacrilico, talco.
Costituenti della capsula: gelatina, giallo tramonto FCF (E110), titanio biossido (E 171).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La sostanza fotosensibile contenuta nella compressa è sostanzialmente protetta dalla luce all'interno ed al di fuori della confezione. Si consiglia tuttavia di non esporre a lungo le compresse alla luce solare diretta.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

NIFEDIPINA DOC Generici – astuccio contenente 50 capsule in blister di PVC e alluminio.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l., Via Turati 40, 20121 Milano.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

034105015

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Rinnovo: Maggio 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO