

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nifedipina Sandoz® 20 mg compresse a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa a rilascio modificato contiene:

nifedipina 20 mg

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse a rilascio modificato

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

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 <u>cardiopatía ischemica</u> angina pectoris cronica stabile (angina da sforzo)	1 cpr 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 compresse ritardo vanno deglutite intere, con poco liquido, indipendentemente dai pasti.

L'ingestione contemporanea di alimenti ritarda l'assorbimento ma non lo riduce.

2. In caso di <u>ipertensione arteriosa</u>	1 cpr 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 compresse ritardo 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 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 capsule (10 mg) a rapida azione.

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.

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico curante.

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Nifedipina Sandoz non deve essere utilizzata in caso di shock cardiovascolare.

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

4.4 Speciali avvertenze e precauzioni per l'uso

È necessario prestare particolare attenzione nei pazienti con pressione sanguigna molto bassa (ipotensione grave con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), nei casi di insufficienza cardiaca manifesta e nel caso di grave stenosi aortica. 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 ed in quelli in trattamento con β -bloccanti o farmaci ipotensivi.

Nifedipina non deve essere usata in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con nifedipina. Il trattamento con Nifedipina deve essere riservato alle donne con ipertensione grave che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.6). In situazioni di emergenza ipertensiva, quale ad esempio l'eclampsia, il farmaco deve essere utilizzato sotto la responsabilità e lo stretto controllo del medico.

L'uso di Nifedipina non è raccomandato durante l'allattamento al seno, poiché è stato segnalato che nifedipina viene escreta nel latte umano e gli effetti dell'assorbimento orale di piccole quantità di nifedipina non sono noti (vedere paragrafo 4.6).

È necessario effettuare un attento monitoraggio della pressione arteriosa anche quando si somministra nifedipina in associazione con solfato di magnesio per via endovenosa, a causa della possibilità di un eccessivo calo della pressione arteriosa, che potrebbe nuocere sia alla madre sia al feto.

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa può rendersi necessario un accurato monitoraggio e, nei casi gravi, una riduzione della dose.

Nifedipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. I farmaci noti per inibire o indurre questo sistema enzimatico possono pertanto alterare il primo passaggio o la clearance di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

I farmaci che sono inibitori da deboli a moderati del sistema del citocromo P450 3A4 e che possono quindi provocare un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina sono per esempio:

- antibiotici macrolidi (per esempio eritromicina)
- inibitori della proteasi anti-HIV (per esempio ritonavir)
- antimicotici azolici (per esempio ketoconazolo)
- gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina
- quinupristin/dalfopristin
- acido valproico
- cimetidina.

Dopo la co-somministrazione di questi farmaci deve essere monitorata la pressione arteriosa e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio 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 delle 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.

Nei pazienti in trattamento con nifedipina che devono essere sottoposti ad interventi chirurgici con l'impiego di alte dosi di fentanyl, è possibile che si verifichino casi di ipotensione marcata. Se le condizioni dei pazienti lo permettono, è opportuno sospendere il trattamento con nifedipina per almeno 36 ore. In alcuni casi si è manifestato un peggioramento della sintomatologia anginosa in seguito alla assunzione di nifedipina. Il meccanismo di questa risposta paradossale non è tuttora chiaro, ma sembra essere dovuto ad un aumento della richiesta miocardica di ossigeno (in seguito all'aumento della frequenza cardiaca) associato ad una diminuzione della perfusione coronarica.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti.

Nifedipina Sandoz 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione Farmaci che influenzano nifedipina

Nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale che del fegato. I farmaci 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 se si somministra nifedipina in associazione ai seguenti farmaci:

Rifampicina

Rifampicina induce fortemente il sistema del citocromo P450 3A4. In seguito a co-somministrazione con rifampicina, la biodisponibilità di nifedipina viene decisamente ridotta e pertanto la sua efficacia risulta indebolita. L'uso di nifedipina in combinazione con rifampicina è quindi controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Dopo la co-somministrazione dei seguenti inibitori da deboli a moderati del sistema del citocromo P450 3A4 si deve monitorare la pressione e, se necessario, ridurre il dosaggio di nifedipina.

Antibiotici macrolidi (per esempio eritromicina)

Non sono stati effettuati studi di interazione tra nifedipina e gli antibiotici macrolidi. Alcuni antibiotici macrolidi sono noti per inibire il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di altri farmaci. Pertanto non può essere esclusa la possibilità di un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina in seguito alla co-somministrazione dei due farmaci (vedere il paragrafo 4.4).

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

Inibitori della proteasi anti-HIV (per esempio ritonavir)

Non è stato ancora condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione farmacologica tra nifedipina e certi inibitori della proteasi anti-HIV. E' noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre, i farmaci di questa classe hanno dimostrato di inibire *in vitro* il metabolismo di nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Quando questi farmaci vengono somministrati insieme a nifedipina, non può essere escluso un sostanziale aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina dovuto a una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e a una diminuzione dell'eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

Antimicotici azolici (per esempio ketoconazolo)

Non è stato ancora condotto uno studio di interazione formale sulla potenziale interazione farmacologica tra nifedipina e alcuni antimicotici azolici. I farmaci di questa classe sono noti per inibire il sistema del citocromo P450 3A4. Quando questi farmaci vengono somministrati per via orale insieme a nifedipina, non può essere escluso un sostanziale aumento della biodisponibilità sistemica di nifedipina dovuto a una diminuzione del metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Fluoxetina

Non è stato ancora condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione farmacologica tra nifedipina e fluoxetina. Fluoxetina ha dimostrato di inibire *in vitro* il metabolismo di nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Pertanto non può essere escluso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina in seguito alla co-somministrazione dei due farmaci (vedere il paragrafo 4.4).

Nefazodone

Non è stato ancora eseguito uno studio clinico che ha valutato il potenziale di un'interazione farmacologica tra nifedipina e nefazodone. Nefazodone è noto per inibire il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di altri farmaci. Pertanto non può essere escluso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina in seguito alla co-somministrazione dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Quinupristin/Dalfopristin

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

Acido valproico

Non sono stati condotti studi formali sulla potenziale interazione tra nifedipina e acido valproico. Poiché a causa dell'inibizione enzimatica, l'acido valproico ha dimostrato di aumentare le concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista nimodipina, strutturalmente simile, non è possibile escludere un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina, e di conseguenza un aumento della sua efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

A causa della sua inibizione del citocromo P450 3A4, cimetidina aumenta le concentrazioni plasmatiche di nifedipina e può potenziarne l'effetto antipertensivo (vedere paragrafo 4.4). In caso di somministrazione contemporanea di nifedipina e cimetidina può riscontrarsi una più marcata riduzione pressoria.

Ulteriori studi

Cisapride

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

Farmaci antiepilettici induttori del sistema del citocromo P450 3A4, come fenitoina, carbamazepina e fenobarbital.

Fenitoina induce il sistema del citocromo P450 3A4. Dopo la co-somministrazione con fenitoina, la biodisponibilità di nifedipina è ridotta e di conseguenza la sua efficacia risulta indebolita. Quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, si deve monitorare la risposta clinica a nifedipina e, se necessario, prendere in considerazione un aumento della dose di nifedipina. Se la dose di nifedipina viene aumentata durante la co-somministrazione dei due farmaci, deve essere presa in considerazione una riduzione del dosaggio di nifedipina all'atto della sospensione del trattamento con fenitoina. Non sono stati condotti studi formali sulla potenziale interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbital. Poiché a causa dell'induzione enzimatica entrambi i farmaci hanno dimostrato di ridurre le concentrazioni plasmatiche del calcio-antagonista nimodipina (strutturalmente simile a nifedipina), non è possibile escludere una diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina, e di conseguenza una diminuzione della sua efficacia.

Effetti di nifedipina su altri farmaci

Farmaci che riducono la pressione arteriosa

Nifedipina può aumentare l'effetto ipotensivo di alcuni antipertensivi somministrati in concomitanza, quali:

- Diuretici
- β -bloccanti
- ACE-inibitori
- AT 1-antagonisti
- Altri calcio-antagonisti
- Agenti bloccanti alfa-adrenergici
- Inibitori della PDE5
- Alfa-metil-dopa

Quando nifedipina viene somministrata contemporaneamente con bloccanti dei recettori β il paziente deve essere attentamente monitorato, poiché in casi isolati si è sviluppato anche un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Digossina

La somministrazione contemporanea di nifedipina e digossina può provocare una riduzione della clearance di digossina e di conseguenza un aumento delle sue concentrazioni plasmatiche. Per precauzione, il paziente deve essere quindi controllato per eventuali sintomi di sovradosaggio di digossina e, se necessario, la dose di glicoside deve essere ridotta tenendo conto della concentrazione plasmatica di digossina.

Chinidina

Quando nifedipina e chinidina sono state somministrate contemporaneamente, in singoli casi è stato osservato un decremento o (dopo la sospensione di nifedipina) un marcato aumento delle concentrazioni plasmatiche di chinidina. Per questo

motivo, quando nifedipina viene somministrata in aggiunta o quando viene interrotta, si raccomanda il monitoraggio della concentrazione plasmatica di chinidina e, se necessario, l'aggiustamento della dose di chinidina. Alcuni autori hanno segnalato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina in seguito alla co-somministrazione dei due farmaci, mentre altri non hanno osservato alcuna alterazione della farmacocinetica di nifedipina.

Pertanto se chinidina viene aggiunta a una esistente terapia con nifedipina, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata. Se necessario, la dose di nifedipina deve essere ridotta. La concomitante somministrazione di nifedipina con agenti ipotensivi (metildopa, idralazina, captopril, ecc.) può favorire l'incidenza di grave ipotensione.

Tacrolimus

Tacrolimus ha dimostrato di essere metabolizzato attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. I dati recentemente pubblicati indicano che in singoli casi la dose di tacrolimus somministrata in concomitanza con nifedipina può essere ridotta. In seguito alla co-somministrazione dei due farmaci le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus devono essere monitorate e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di tacrolimus.

Interazioni farmaco-cibo

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4. La somministrazione di nifedipina con succo di pompelmo provoca pertanto concentrazioni plasmatiche elevate e un prolungamento dell'azione di nifedipina, a causa di una diminuzione del metabolismo di primo passaggio o di una riduzione della clearance. Di conseguenza l'effetto ipotensivo potrebbe aumentare. In seguito all'assunzione regolare di succo di pompelmo, tale effetto può durare per almeno 3 giorni dopo l'ultima ingestione di succo di pompelmo.

In corso di trattamento con nifedipina il consumo di pompelmo/succo di pompelmo deve pertanto essere evitato.

Altre forme di interazione

Nifedipina può causare falsi incrementi dei valori spettrofotometrici dell'acido vanilmandelico urinario. La misurazione con HPLC rimane tuttavia inalterata.

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.

Deve essere evitata l'associazione con altri farmaci potenzialmente mielotossici come ad esempio la ticlopidina.

Anche il concomitante trattamento con alte dosi di fentanyl nel caso di pazienti che debbono essere sottoposti ad interventi chirurgici è possibile che determini marcata ipotensione.

4.6 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

Nifedipina non deve essere usato in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con nifedipina. Il trattamento con Nifedipina deve essere riservato alle donne con ipertensione grave che non rispondono alla terapia standard (vedere il paragrafo 4.4).

Non sono stati condotti studi adeguati e ben controllati sulle donne in gravidanza.

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

Negli studi sugli animali nifedipina ha dimostrato di produrre embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità. 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.

In base all'evidenza clinica disponibile non è stato identificato alcun rischio prenatale specifico, sebbene siano stati riportati un aumento di asfissia perinatale, parto cesareo, oltre a incremento delle nascite premature e ritardo della crescita intrauterina. Non è chiaro se queste segnalazioni siano dovute all'ipertensione di fondo, al trattamento di quest'ultima o a uno specifico effetto farmacologico.

Allattamento

La nifedipina è escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è quasi paragonabile alla concentrazione sierica della madre. Per le formulazioni a rilascio immediato, si consiglia di ritardare l'allattamento o la spremitura del latte materno per 3-4 ore dopo la somministrazione del farmaco, al fine di diminuire l'esposizione del neonato a 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 sezione apicale dello spermatozoo, che possono provocare una riduzione della funzionalità degli spermatozoi.

Nel caso di uomini che hanno già provato senza successo a concepire con la fecondazione *in vitro*, e nei casi in cui non è possibile trovare alcuna altra spiegazione, i calcio-antagonisti come nifedipina devono essere considerati come una possibile causa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari

Le reazioni al farmaco, che variano di intensità da individuo ad individuo, possono compromettere la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Questo è particolarmente valido all'inizio del trattamento, quando si cambia medicinale e in combinazione con il consumo di alcolici.

4.8 Effetti indesiderati

Di seguito sono elencate le reazioni avverse al farmaco, basate sugli studi condotti su nifedipina e controllati con placebo, suddivise per categorie di frequenza CIOMS III (base dati dello studio clinico: nifedipina n = 2661; placebo n = 1486; stato: 22 feb 2006, e lo studio ACTION: nifedipina n = 3825, placebo n = 3840).

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

Nella tabella seguente sono riassunte le frequenze delle reazioni avverse riportate per i prodotti contenenti nifedipina. Nell'ambito di ciascuna classe di frequenza gli effetti indesiderati sono riportati in ordine decrescente di gravità. Le frequenze sono definite come comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$) e molto rara ($< 1/10.000$). Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza post-marketing in corso, e per le quali non è stato possibile stimare una frequenza, sono elencate sotto "frequenza non nota".

Classe sistemico-organica	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Frequenza non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico					Agranulocitosi Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica Edema allergico/ angioedema (incluso edema laringeo*)	Prurito Orticaria Eruzione cutanea		Reazione anafilattica/ anafilottoide

Disturbi psichiatrici		Reazioni ansiose Disturbi del sonno			
Disturbi del metabolismo e della nutrizione					Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigine Emicrania Capogiri Tremore Irritabilità	Parestesia Disestesia		Ipoestesia Sonnolenza
Patologie dell'occhio		Disturbi visivi			Dolore oculare
Patologie cardiache		Tachicardia Palpitazioni Ipotensione Sincope			Dolore toracico (angina pectoris)
Patologie vascolari	Edema (incluso l'edema periferico) Vasodilatazione (arrossamento, vampate di calore)	Ipotensione Sincope	Porpora	Eritromelalgia	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi Congestione nasale			Dispnea
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolore gastrointestinale e addominale Nausea Dispepsia Flatulenza bocca secca Stipsi Diarrea	Iperplasia gengivale Disturbo gastroenterici (sensazione di ingombro gastroenterico)		Vomito Insufficienza dello sfintere gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Alterazione anche transitoria degli			Ittero

		indici di funzionalità epatica (aumento delle transaminasi e colestasi)			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema Esantema	Dermatite fotosensibile	Dermatite esfoliativa	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 riproduttivo e della mammella		Disfunzione erettile		Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Sensazione di malessere Astenia (stanchezza)	Dolore aspecifico Brividi			

*** = può avere esito potenzialmente fatale.**

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

Nei pazienti dializzati con ipertensione maligna e ipovolemia, come conseguenza della vasodilatazione può verificarsi un marcato calo 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

Sintomatologia

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

Trattamento

Per quanto riguarda il trattamento, la priorità va data all'eliminazione del principio attivo e al ripristino di condizioni cardiovascolari stabili.

In seguito a ingestione orale è indicata una accurata lavanda gastrica se necessario in combinazione ad irrigazione dell'intestino tenue.

Particolarmente nei casi di intossicazione con le formulazioni di nifedipina a lento rilascio, l'eliminazione deve essere la più completa possibile, e deve includere l'intestino tenue, al fine di prevenire l'altrimenti inevitabile assorbimento del principio attivo.

L'emodialisi non è utile, in quanto la nifedipina non è dializzabile, mentre è consigliabile la plasmaferesi (per l'elevato legame con le proteine plasmatiche, ed il relativamente basso volume di distribuzione).

I disturbi bradicardici del ritmo cardiaco possono essere trattati sintomaticamente con β -simpaticomimetici, e nel caso di disturbi bradicardici del ritmo cardiaco potenzialmente fatali è consigliabile una terapia con 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% somministrata lentamente per via endovenosa e ripetuta, se necessario). Di conseguenza, la calcemia sierica può raggiungere il range normale superiore o livelli leggermente elevati.

Se con il calcio si ottiene un aumento della pressione arteriosa insufficiente, vanno somministrati in aggiunta simpaticomimetici vasoconstrictori, come dopamina o noradrenalina. Il dosaggio di questi farmaci è determinato unicamente dall'effetto ottenuto.

Liquido o volume supplementare deve essere somministrato con cautela, a causa del pericolo di sovraccaricare il cuore.

5. PROPRIETA' 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.

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	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 ai 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 organico.

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 a 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 Lista degli eccipienti

Nucleo: amido di mais pregelatinizzato; cellulosa microcristallina; lattosio; magnesio stearato; Polisorbato 80.

Rivestimento: idrossipropilmetilcellulosa; ossido di ferro rosso; ossido di ferro nero; polietilenglicole 4000; titanio biossido.

6.2 Incompatibilità

Non note.

6.3 Validità

36 mesi

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Il prodotto non deve essere tenuto esposto alla luce diretta per un lungo periodo di tempo. Conservare il prodotto nella confezione originale per proteggere dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Astuccio con 50 compresse in blister di PVC/PVDC termosaldati con foglio di alluminio.

6.6 Istruzioni per l'uso

La sostanza attiva nifedipina è altamente fotosensibile. Pertanto le compresse rivestite da pellicola non devono essere rotte, poiché altrimenti la protezione dalla luce garantita dal rivestimento pigmentato non sarà più garantita.

La sostanza attiva fotosensibile contenuta nelle compresse rivestite da pellicole è protetta dalla luce sia all'interno che all'esterno della

confezione. Ciò nonostante le compresse dovranno essere tolte dalla confezione solo immediatamente prima della assunzione. Le compresse non dovranno essere utilizzate dopo la data di scadenza.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz S.p.A. - Largo U. Boccioni, 1 - 21040 Origgio (VA)

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC. n. 033278019

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26 Febbraio 2000

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco