

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIFEDIPINA EG 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato
NIFEDIPINA EG 30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato
NIFEDIPINA EG 60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NIFEDIPINA EG 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ogni capsula contiene:

Principio attivo

Nifedipina mg 20

Eccipienti con effetti noti: saccarosio, lattosio monoidrato, colorante giallo tramonto (E110).

NIFEDIPINA EG 30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene:

Principio attivo

Nifedipina mg 30

NIFEDIPINA EG 60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene:

Principio attivo

Nifedipina mg 60

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide a rilascio prolungato.
Comprese rivestite con film a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

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, valgono le seguenti direttive posologiche:

ADULTI	DOSE ORIENTATIVA
1. In caso di <i>cardiopatia ischemica</i>	
- angina pectoris cronicamente stabile (angina da sforzo)	1 capsula di Nifedipina EG 20 mg 2 volte al giorno 1 compressa di Nifedipina EG da 30 mg al giorno. La dose può essere gradualmente aumentata, in accordo con

	le esigenze individuali dei pazienti, fino ad un dosaggio massimo di 120 mg somministrato una volta al giorno, al mattino.
2. In caso di ipertensione	1 capsula di Nifedipina EG 20 mg 2 volte al giorno 1 compressa di Nifedipina EG da 30 mg al giorno. In alcuni casi è opportuno incrementare gradualmente la dose, secondo le esigenze individuali, fino ad un dosaggio massimo di 60 mg somministrato una volta al giorno, al mattino.

Popolazione pediatrica:

La sicurezza e l'efficacia della nifedipina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non è stata dimostrata. I dati ad oggi disponibili per l'uso della nifedipina nell'ipertensione sono descritti al paragrafo 5.1.

Modalità di somministrazione

In genere le capsule vanno deglutite intere, con poco liquido, preferibilmente lontano dai pasti.

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

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

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

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

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

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

Durata del trattamento

La durata del trattamento deve essere stabilita dal medico curante.

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

4.3. Controindicazioni

NIFEDIPINA EG non deve essere assunto nei casi di nota ipersensibilità alla nifedipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafi 4.4 e 6.1).

Gravidanza accertata o presunta ed in corso di allattamento.

NIFEDIPINA EG non deve essere assunto nei casi di shock cardiovascolare.

NIFEDIPINA EG non deve essere usato in pazienti con tasca di Kock (ileostomia dopo proctocolectomia).

La nifedipina non deve essere usata in combinazione con rifampicina poiché a causa dell'induzione enzimatica non vengono raggiunti livelli plasmatici efficaci di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Si raccomanda prudenza in caso di marcata ipotensione (pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), nei casi di manifesta insufficienza cardiaca e in quei pazienti con stenosi aortica grave. 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 conclamata, grave stenosi aortica e in quelli in trattamento con β -bloccanti o farmaci ipotensivi.

La nifedipina non deve essere somministrata in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. L'uso della nifedipina deve essere limitato a 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. Si raccomanda particolare cautela quando si somministri nifedipina in associazione a solfato di magnesio per via endovenosa, a causa di una possibile eccessiva caduta pressoria, che può nuocere sia alla madre che al feto.

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

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. Tutti i farmaci che inibiscono o inducono questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 che quindi possono dare luogo ad un incremento nelle concentrazioni di nifedipina, sono ad esempio:

- Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina);
- Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir);
- Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo);
- Gli antidepressivi nefazodone e fluoxetina;
- Quinupristin/dalfopristin;
- Acido valproico;
- Cimetidina

In caso di somministrazione contemporanea di questi farmaci, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere considerata una riduzione della dose di nifedipina.

Per l'uso in popolazioni speciali vedere paragrafo 4.2.

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, deve essere accuratamente controllata la glicemia; se compare iperglicemia la terapia deve essere sospesa.

Nifedipina EG non esercita alcun effetto diabetogeno.

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.

Nei rari casi in cui compare dolore in ambito toracico (talora disturbi tipo angina pectoris), deve essere consultato il medico.

Come per altri materiali non deformabili (vedere paragrafo 6.6) deve essere usata prudenza qualora si somministri Nifedipina EG compresse rivestite con film a rilascio prolungato a pazienti con gravi stenosi del tratto gastrointestinale poiché possono insorgere dei sintomi ostruttivi. Eccezionalmente è possibile la formazione di bezoari che possono richiedere la terapia chirurgica. In singoli casi sintomi ostruttivi sono stati descritti anche senza il riscontro anamnestico di disturbi gastrointestinali.

Nifedipina EG compresse rivestite con film a rilascio prolungato non deve essere usato nei pazienti portatori di tasca di Kock (ileostomia dopo proctocolectomia). Nel corso di indagini radiologiche con contrasto di bario Nifedipina EG compresse rivestite con film a rilascio prolungato può dare delle immagini falsamente positive (come dei difetti di riempimento interpretabili come polipi).

NIFEDIPINA EG 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato contiene

- lattosio: i pazienti affetti da problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale
- saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.
- giallo tramonto: 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 che del fegato. Tutti i farmaci che inibiscano o inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Si deve tenere conto dell'entità e della durata delle interazioni qualora si somministri nifedipina in associazione ai seguenti farmaci:

Rifampicina

La rifampicina è un forte induttore del sistema del citocromo P450 3A4. In caso di somministrazione concomitante con rifampicina, la biodisponibilità della nifedipina viene ridotta sensibilmente con conseguente indebolimento della sua efficacia. Per tale motivo l'impiego di nifedipina in combinazione con rifampicina è 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 (vedere paragrafo 4.2).

Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina)

Non è stato condotto nessuno studio specifico sull'interazione tra nifedipina ed antibiotici macrolidi. È noto come alcuni macrolidi inibiscano il metabolismo di altri farmaci mediato dal citocromo P450 3A4 per cui non si può escludere un potenziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito 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 indagare la potenziale interazione tra la nifedipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV. È noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre è stato dimostrato che essi inibiscono in vitro il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Quando sono somministrati insieme con la nifedipina non può essere escluso un sostanziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio ed a ridotta eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo)

Uno studio formale sulla possibile interazione tra nifedipina e certi antimicotici azolici non è stato ancora eseguito. È noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4. Quando tali farmaci vengano somministrati per via orale con la nifedipina non si può escludere un sostanziale incremento della biodisponibilità sistemica della nifedipina legato ad un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Fluoxetina

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

Nefazodone

Uno studio clinico sulla possibile interazione tra nifedipina e nefazodone non è stato ancora eseguito. È noto come il nefazodone inibisca il metabolismo di altri farmaci, mediato dal citocromo P450 3A4. Perciò non può essere escluso un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito della somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Quinupristin/Dalfopristin

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

Acido valproico

Non sono stati condotti degli studi formali tesi a valutare la potenziale interazione tra la nifedipina e l'acido valproico. Tuttavia, dato che quest'ultimo si è dimostrato in grado di aumentare le concentrazioni plasmatiche della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso inibizione enzimatica, non si può escludere un aumento delle concentrazioni plasmatiche, e quindi d'efficacia, anche per la nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina

La cimetidina per il suo effetto di inibizione sul sistema del citocromo P450 3A4 eleva i livelli plasmatici di nifedipina e può potenziarne l'effetto antiipertensivo (vedere paragrafo 4.4).

Altri studi

Cisapride

La contemporanea somministrazione di cisapride e nifedipina può condurre ad un aumento dei livelli plasmatici di nifedipina.

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

La fenitoina induce il sistema del citocromo P450 3A4. La contemporanea somministrazione di fenitoina e nifedipina determina una riduzione della biodisponibilità e quindi dell'efficacia della nifedipina. Qualora i due farmaci vengano somministrati contemporaneamente, la risposta clinica alla nifedipina deve essere controllata e, se necessario, deve essere preso in considerazione l'aumento della sua dose. Analogamente, qualora il dosaggio della nifedipina venga incrementato durante la somministrazione contemporanea dei due farmaci, andrà considerata una riduzione nella dose di nifedipina quando venga interrotto il trattamento con la fenitoina.

Non sono stati condotti degli studi formali tesi a valutare la potenziale interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbitale. Tuttavia, dato che questi ultimi si sono dimostrati in grado di ridurre le concentrazioni plasmatiche della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso un processo d'induzione enzimatica, non si può escludere una riduzione delle concentrazioni plasmatiche, e quindi dell'efficacia, anche per la nifedipina.

Effetti della nifedipina su altri farmaci:

Antipertensivi

La nifedipina può accentuare l'effetto ipotensivo di altri antipertensivi somministrati in associazione, quali:

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

Qualora si associ la nifedipina a β -bloccanti, il paziente deve essere accuratamente sorvegliato poiché in casi isolati si può verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca. La terapia concomitante con farmaci β -bloccanti è generalmente ben tollerata: tuttavia c'è il rischio di esacerbazione dell'angina.

Il diltiazem diminuisce la clearance della nifedipina per cui i due principi attivi devono essere associati con cautela considerando, eventualmente, la riduzione del dosaggio di nifedipina.

Digossina

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

Chinidina

In singoli casi durante la contemporanea somministrazione di nifedipina e chinidina sono stati osservati livelli ridotti di chinidina oppure, dopo sospensione di nifedipina, un netto aumento dei livelli plasmatici di chinidina. Per questa ragione, qualora la nifedipina sia impiegata contemporaneamente o venga sospesa, si raccomanda di mantenere controllata la concentrazione plasmatica di chinidina e, se necessario, di aggiustarne il dosaggio. Da alcuni autori vengono segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito di somministrazione contemporanea dei due farmaci, mentre altri non hanno osservato variazioni nella farmacocinetica della nifedipina.

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

Tacrolimus

Il tacrolimus viene metabolizzato attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. Dati di recente pubblicazione indicano come, in singoli casi, il dosaggio di tacrolimus possa essere ridotto quando esso sia somministrato contemporaneamente alla nifedipina. Comunque, qualora vengano somministrati in associazione, devono essere controllate le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di tacrolimus.

Interazioni con alimenti:

Succo di pompelmo

Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4. L'assunzione contemporanea di succo di pompelmo e nifedipina produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina e ne prolunga l'azione a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio o una diminuzione della clearance. Di conseguenza l'effetto antiipertensivo può risultare aumentato. In caso di consumo regolare di succo di pompelmo, questo effetto può durare fino a oltre 3 giorni dall'ultima assunzione.

Pertanto, il consumo di pompelmo/succo di pompelmo deve essere evitato durante il trattamento con nifedipina (vedere paragrafo 4.2).

Altre forme di interazione:

La valutazione dei valori urinari dell'acido vanil-mandelico effettuata con il metodo spettrofotometrico, in presenza di nifedipina, può evidenziare falsi incrementi dell'acido stesso. Tali valori non vengono invece modificati utilizzando il metodo HPLC.

4.6. Fertilità, gravidanza ed allattamento

Gravidanza

La nifedipina è controindicata in corso di gravidanza, accertata o presunta.

La nifedipina non deve essere somministrata in gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. L'uso della nifedipina deve essere limitato a donne con ipertensione grave che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.4).

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

Le informazioni disponibili sono insufficienti per poter escludere effetti avversi a carico del nascituro e del neonato.

Negli studi sugli animali la nifedipina ha dimostrato di provocare embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità (vedere paragrafo 5.3).

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.

L'evidenza clinica attualmente disponibile non ha permesso di identificare uno specifico rischio prenatale. Questo, nonostante sia stato segnalato un aumento dei casi di asfissia perinatale, parto cesareo, prematurità e ritardo di crescita intrauterina. Non è chiaro se questi riscontri siano dovuti all'ipertensione stessa, al suo trattamento o ad uno specifico effetto del farmaco.

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.

Allattamento

La nifedipina è escreta 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. La concentrazione di nifedipina nel latte è quasi comparabile alla concentrazione sierica della madre. Per le formulazioni a rilascio immediato, si consiglia di ritardare l'allattamento o il tiraggio del latte di 3 o 4 ore dopo l'assunzione del farmaco in modo da diminuire l'esposizione del lattante alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

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

Nei casi di ripetuto insuccesso della fecondazione in vitro, non riconducibili ad altri motivi, i calcio-antagonisti come la nifedipina 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 (vedere paragrafo 4.8). 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 classificate come "comuni" sono state osservate con una frequenza inferiore al 3%, con l'eccezione dell'edema (9,9%) e della cefalea (3,9%).

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

Classificazione per sistema e organi (MedDRA)	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			Porpora	Agranulocitosi, leucopenia
Disturbi del sistema		Reazione allergica, edema	Prurito, orticaria, eruzione cutanea	Reazione anafilattica/anafilattoide

immunitario		allergico/angioedema (incluso edema della laringe ¹)		
Disturbi psichiatrici		Reazioni ansiose, disturbi del sonno		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione				Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini, emicrania, capogiri, tremore, nervosismo, insonnia	Parestesia/disestesia	Ipoestesia, sonnolenza
Patologie dell'occhio		Disturbi della vista		Dolore oculare
Patologie cardiache		Tachicardia, palpitazioni, sintomatologia pseudo-anginosa		Dolore toracico (angina pectoris)
Patologie vascolari	Edema, edema periferico, vasodilatazione, (palpitazione, vampate, sensazione di calore)	Ipotensione, sincope		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi, congestione nasale		Dispnea, edema polmonare*
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolori gastrointestinali e addominali, nausea, dispepsia, flatulenza, secchezza della bocca, diarrea	Iperplasia gengivale, disturbi gastroenterici (sensazione di ingombro gastroenterico)	Bezoari, disfagia, ostruzione intestinale, ulcera intestinale, vomito, insufficienza dello sfintere gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Aumento transitorio degli enzimi epatici	Alterazione degli indici di funzionalità epatica (aumento delle transaminasi, colestasi intraepatica)	Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		esantema, eritema		Necrolisi epidermica tossica, reazione fotoallergica, porpora palpabile, dermatite esfoliativa, eritromelalgia
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari, gonfiore articolare		Artralgia, mialgia
Patologie renali e urinarie		Poliuria, disuria		
Patologie dell'apparato		Disfunzione erettile		Ginecomastia

riproduttivo e della mammella				
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Senso di malessere, astenia (stanchezza)	Dolore aspecifico, brividi, dolori alle estremità		

¹ potenzialmente pericoloso per la vita

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

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

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

Dopo l'ingestione orale è indicata la lavanda gastrica eventualmente associata all'irrigazione del piccolo intestino.

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

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

I disturbi bradicardici del ritmo cardiaco possono essere trattati sintomaticamente 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 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

Categoria farmacoterapeutica: calcioantagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare: derivati diidropiridinici; ATC C08CA05

La nifedipina è un calcio-antagonista della classe delle 1,4 – diidropiridine che inibisce l'afflusso del Ca^{++} nel sarcoplasma della muscolatura cardiaca e vasale impedendo in tal modo l'attivazione dell'ATPasi miofibrillare. Ne risulta una minore scissione di ATP e quindi un risparmio di ossigeno nonché una diminuzione della contrazione meccanica delle fibre muscolari. L'effetto della nifedipina interessa in particolare la muscolatura liscia dei vasi che hanno un tono prevalentemente miogeno dipendente dai Ca^{++} -ioni. È stata accertata una biospecificità della nifedipina per le arterie coronariche e soprattutto per i grandi tronchi extramurali di questi vasi.

La nifedipina provoca vasodilatazione anche in corrispondenza dei vasi periferici: ne consegue una diminuzione delle resistenze periferiche (effetto antiipertensivo), con riduzione del lavoro cardiaco. Parallelamente si riduce il consumo di ossigeno e di energia da parte del miocardio. L'azione inotropa negativa (riscontrata in cuori isolati) viene compensata in vivo tramite il circolo sanguigno capace di svolgere una funzione di regolazione. Tale meccanismo di controregolazione consente alla nifedipina di mantenere intatta la capacità di adattamento del cuore a carichi di lavoro di diversa entità.

In terapia cronica, il farmaco è anche in grado di prevenire lo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche a livello coronarico.

La nifedipina, stimolando la vasodilatazione delle arteriole, riduce le resistenze periferiche e, quindi, comporta la diminuzione e la normalizzazione della pressione arteriosa.

All'inizio della terapia con nifedipina si può verificare un transitorio aumento riflesso della frequenza cardiaca e, di conseguenza, della portata cardiaca. Comunque, questo incremento non è tale da compensare la vasodilatazione.

Inoltre, la nifedipina aumenta l'escrezione renale di sodio ed acqua sia nel trattamento a breve che 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.

Popolazione pediatrica:

Sono disponibili informazioni limitate sulla nifedipina in confronto con altri antiipertensivi sia nell'ipertensione acuta che nell'ipertensione a lungo termine con differenti formulazioni in diversi dosaggi. L'efficacia antiipertensiva della nifedipina è stata dimostrata, ma non sono state stabilite le dosi raccomandate, la sicurezza a lungo termine e l'efficacia cardiovascolare.

Non sono disponibili forme di dosaggio pediatriche.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La nifedipina viene rapidamente assorbita in concentrazione attiva sotto il profilo terapeutico.

Quota di assorbimento: superiore al 90%.

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

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

Escrezione urinaria: superiore al 90% nelle 24 ore.

Tempo di semieliminazione: 4-5 ore.

Legame proteico nell'uomo: circa 90%.

Legame proteico del metabolita: circa 55%.

L'aumento del livello plasmatico dopo somministrazione delle capsule è considerevolmente ritardato rispetto a quanto si riscontra con le capsule. L'assorbimento di Nifedipina EG è quindi più protratto nel tempo.

Tempo di dimezzamento ($t_{1/2}$): 9-10 ore.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, la nifedipina viene metabolizzata a livello della parete intestinale e nel fegato principalmente attraverso processi ossidativi. I metaboliti ossidati non presentano attività farmacologica.

Eliminazione

La via di escrezione principale 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 nelle urine soltanto in tracce (meno dello 0,1%).

L'emivita di eliminazione per Nifedipina EG compresse non rappresenta un parametro significativo dato che la concentrazione plasmatica si mantiene pressoché costante grazie al continuo rilascio ed al successivo assorbimento: solo dopo l'ultima somministrazione la concentrazione plasmatica progressivamente declina, evidenziando un'emivita di eliminazione sovrapponibile a quella della formulazione Nifedipina EG capsule. 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.

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

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

Tale interazione H₂O/polimero, inizialmente leggermente rallentata dalla filmatura idrosolubile, provoca l'idratazione e la distensione delle catene polimeriche, con conseguente liberazione di energia meccanica che determina il rigonfiamento della FRM.

L'interazione immediata nella prima fase del processo, viene controllata nei tempi successivi dalla dissoluzione dei componenti solubili del nucleo idratato. Questo permette di controllare il rigonfiamento della FRM, in modo da non provocare la distruzione del sistema.

Contemporaneamente al processo di rigonfiamento della FRM avviene la cessione del principio attivo che, nel caso della nifedipina, si verifica prevalentemente per diffusione secondo gradiente di concentrazione, attraverso la porzione rigonfiata della FRM, la quale riduce la sua funzione di barriera man mano che i componenti polimerici si disciolgono.

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

Principali parametri farmacocinetici di Nifedipina EG compresse rivestite con film a rilascio prolungato:

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

* Valore medio delle concentrazioni plasmatiche massime.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le prove tossicologiche, teratologiche e farmacodinamiche, ed in particolare i valori molto bassi di tossicità acuta riscontrati nell'animale dopo somministrazione per os, confermano la buona tollerabilità del farmaco da un punto di vista generale, suggerendone la possibilità e l'opportunità d'impiego in terapia umana ed escludendone l'uso solo in gravidanza.

Tossicologia

Tossicità acuta:

La tossicità acuta è stata studiata in varie specie animali ed i risultati sono elencati in particolare nella tabella seguente:

	Dose Letale₅₀ (DL₅₀) (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 ai 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, senza danni tossici, fino a 0,1 mg/kg di peso al dì per 6 giorni. Analogamente, nel ratto, la somministrazione endovenosa giornaliera di 2,5 mg/kg di peso per un periodo di 3 settimane non ha indotto alcuna manifestazione di tipo tossico.

Tossicità cronica:

I cani hanno tollerato la somministrazione per via orale di dosi giornaliere di nifedipina fino a 100 mg/kg protratta per un anno senza evidenziare reazioni di tipo tossico.

Nei ratti sono comparsi effetti tossici con concentrazioni superiori ai 100 ppm nell'alimentazione (circa 5-7 mg/kg di peso corporeo).

I ratti hanno sopportato bene il trattamento per os per 13 settimane con dosi fino a 100 mg/kg/die. Non si sono notate alterazioni del comportamento, né variazioni nei principali parametri emocitometrici e biochimici del sangue e delle urine. Non si sono inoltre avute lesioni significative a carico dei principali organi.

Teratogenesi

Nella ratta gravida il trattamento con 10 mg/kg/die per os, dal 6° al 15° giorno di gestazione, risulta ben tollerato sia dalle madri che dai feti. Il trattamento con 30 mg/kg/die è ben tollerato dalle madri e non teratogeno, ma provoca una certa embriotossicità; 100 mg/kg/die sono mal tollerati dalle madri, embriotossici e teratogeni. Nella coniglia, sono ben tollerate dosi fino a 10 mg/kg/die.

Carcinogenesi

Uno studio a lungo termine sui ratti (2 anni) non ha evidenziato effetti carcinogeni a carico della nifedipina.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

NIFEDIPINA EG 20 mg capsule rigide a rilascio prolungato

Ogni capsula contiene:

Saccarosio, Amido di mais, Lattosio monoidrato, Povidone (K30), Copolimero dell'acido metacrilico (Eudragit L), Talco,

Componenti dell'involucro

Colorante giallo tramonto (E110), Titanio diossido (E171), Gelatina.

NIFEDIPINA EG 30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene:

Ipromellosa, Povidone, Carbosimetilcellulosa, Magnesio stearato, Silice colloidale, Talco, Macrogol 6000, Simecicone, Titanio diossido (E171), Ferro ossido rosso (E172).

NIFEDIPINA EG 60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato

Ogni compressa contiene:

Ipromellosa, Povidone, Carbosimetilcellulosa, Magnesio stearato, Silice colloidale, Talco, Macrogol 6000, Simecicone, Titanio diossido (E171), Ferro ossido rosso (E172).

6.2. Incompatibilità

Non applicabile.

6.3. Periodo di validità

Capsule rigide a rilascio prolungato: 4 anni.

Compresse rivestite con film a rilascio prolungato: 3 anni

La data di scadenza riportata sull'astuccio si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il medicinale nel suo confezionamento originario per proteggerlo dalla luce e dall'umidità: estrarre le capsule o le compresse dal blister immediatamente prima dell'uso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

NIFEDIPINA EG 20 mg Capsule rigide a rilascio prolungato:

Le capsule sono contenute in blister di PVC opaco e alluminio: confezione da 50 capsule

NIFEDIPINA EG 30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato e NIFEDIPINA EG 60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato:

Astuccio di cartone litografato contenente blister opaco costituito da lamina di PVC/PVDC e foglio di alluminio/PVC termosaldati. Confezione da 14 compresse.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EG S.p.A. - Via Pavia, 6 - 20136 Milano.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Nifedipina EG "20 mg capsule rigide a rilascio prolungato" 50 capsule: AIC n. 032804027

Nifedipina EG "30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato" 14 cpr: AIC n. 032804039

Nifedipina EG "60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato" 14 cpr: AIC n. 032804041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

NIFEDIPINA EG "20 mg capsule a rilascio prolungato" 50 capsule: Prima autorizzazione: 19/10/1998

NIFEDIPINA EG "30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato" 14 compresse e NIFEDIPINA EG "60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato" 14 compresse: Prima autorizzazione: 16/06/2003

Rinnovo autorizzazione: Ottobre 2003

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO