

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1 Denominazione del medicinale

Nifedipina Mylan Generics Italia 30 mg compresse rivestite a rilascio prolungato  
Nifedipina Mylan Generics Italia 60 mg compresse rivestite a rilascio prolungato

### 2 Composizione qualitativa e quantitativa

*Nifedipina Mylan Generics Italia 30 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*

Una compressa rivestita a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: nifedipina 30 mg.

*Nifedipina Mylan Generics Italia 60 mg compresse rivestite a rilascio prolungato*

Una compressa rivestita a rilascio prolungato contiene:

Principio attivo: nifedipina 60 mg.

Eccipiente(i) con effetti noti: Lattosio monoidrato.

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

### 3 Forma farmaceutica

Compresse rivestite 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

##### Posologia

Il trattamento va possibilmente adattato alle necessità individuali in funzione della gravità della malattia e della risposta del paziente. Inoltre, in relazione al quadro clinico, la dose deve essere raggiunta gradualmente.

Salvo diversa prescrizione medica, valgono le seguenti direttive posologiche:

| Adulti   | Dose                                   |
|--|--|
| 1. <u>Cardiopatia ischemica</u><br>angina pectoris cronica stabile<br>(angina da sforzo) | 1 cpr di nifedipina da 30 mg al giorno |

La dose può essere gradatamente 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. <u>Ipertensione arteriosa</u> | 1 cpr di nifedipina da 30 mg al giorno |
|----------------------------------|--|

In alcuni casi può risultare opportuno incrementare gradualmente la dose, secondo le esigenze individuali, fino ad un dosaggio massimo di 60 mg somministrato una volta al giorno, al mattino.

La co-somministrazione con inibitori del CYP 3A4 o induttori del CYP 3A4 può comportare la raccomandazione di adattare il dosaggio di nifedipina o di non usarla per nulla (vedere paragrafo 4.5).

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

#### Durata del trattamento

Secondo prescrizione del medico curante.

#### Modo di somministrazione

In genere, la compressa deve essere deglutita con un po' di liquido al mattino, indipendentemente dai pasti; le compresse non devono essere masticate o spezzate. Evitare il succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

#### Popolazioni speciali

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di nifedipina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite.

##### Pazienti anziani

Poiché la farmacocinetica della nifedipina è modificata nei soggetti anziani, in questi soggetti possono essere necessarie dosi di nifedipina minori rispetto ai pazienti età più giovani.

##### Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con lieve, moderata o grave compromissione della funzionalità epatica può rendersi necessario un accurato controllo della situazione pressoria e una riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

##### Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Poiché la nifedipina viene eliminata in forma non modificata dal rene in piccola percentuale rispetto alla dose somministrata (0,1%), non è necessario un adattamento della dose in pazienti con compromissione della funzionalità renale.

#### **4.3 Controindicazioni**

Nifedipina Mylan Generics Italia non deve essere utilizzata nei casi di nota ipersensibilità alla nifedipina o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza accertata (fino alla 20<sup>a</sup> settimana) o presunta ed allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Nifedipina Mylan Generics Italia non deve essere utilizzata nei casi di shock cardiovascolare.

Nifedipina Mylan Generics Italia non deve essere usata nei pazienti con tasca di Kock (ileostomia dopo proctocolectomia).

La nifedipina non deve essere utilizzata in combinazione con rifampicina perché non può essere ottenuto alcun livello plasmatico efficace di nifedipina a causa dell'induzione enzimatica (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.

E' necessario un attento controllo della pressione arteriosa anche quando si somministri nifedipina in associazione a solfato di magnesio per via endovenosa, per la possibilità di un'eccessiva caduta pressoria, che può nuocere sia alla madre che al feto.

La nifedipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. Il trattamento con nifedipina deve essere riservato alle donne con ipertensione grave che non rispondono alle terapie standard (vedere paragrafo 4.6). Le informazioni disponibili non consentono di escludere la possibilità di effetti indesiderati sul nascituro e sul neonato. Pertanto, l'impiego in gravidanza dopo la 20<sup>a</sup> settimana richiede una valutazione molto accurata del rapporto rischio/beneficio e deve essere preso in considerazione solo qualora tutte le altre opzioni terapeutiche non siano indicate o si siano rivelate inefficaci.

L'uso della nifedipina non è raccomandato durante l'allattamento perché 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).

Le informazioni disponibili non consentono di escludere la possibilità di effetti indesiderati sul nascituro e sul neonato. Pertanto, l'impiego in gravidanza dopo la 20<sup>a</sup> settimana richiede una valutazione molto accurata del rapporto rischio/beneficio e deve essere preso in considerazione solo qualora tutte le altre opzioni terapeutiche non siano indicate o si siano rivelate inefficaci.

L'uso della nifedipina non è raccomandato durante l'allattamento perché 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).

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

La Nifedipina Mylan Generics Italia rilascia lentamente il principio attivo contenuto in essa. Come per altri materiali non deformabili deve essere usata prudenza qualora si somministri Nifedipina Mylan Generics Italia a pazienti con gravi stenosi del tratto gastrointestinale poiché possono insorgere sintomi ostruttivi. In casi molto rari può verificarsi formazione di bezoari, concrezioni sferiche di materiale estraneo ingerito che si formano nello stomaco e non riescono a transitare attraverso l'intestino, che possono richiedere la terapia chirurgica. In singoli casi sono stati descritti sintomi ostruttivi anche senza riscontro anamnestico di disturbi gastrointestinali. Nel corso di indagini radiologiche con contrasto di bario, Nifedipina Mylan Generics Italia può produrre falsi positivi (come dei difetti di riempimento interpretabili come polipi).

Nei pazienti con lieve, moderata o grave compromissione della funzionalità epatica può rendersi necessario un accurato controllo e anche la riduzione del dosaggio (vedere paragrafo 4.2 e 5.2).

Poiché la farmacocinetica della nifedipina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica il medicinale deve essere somministrato con cautela in questo target di pazienti.

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 categorie particolari di pazienti vedere paragrafo 4.2.

#### Eccipienti

Nifedipina Mylan Generics Italia contiene lattosio monoidrato. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

### **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. I farmaci che sono noti inibitori o induttori di 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, per il suo spiccato effetto d'induzione enzimatica sul sistema del citocromo P450 3A4, riduce sensibilmente la biodisponibilità della nifedipina, riducendone la sua efficacia. Per tale motivo l'impiego di nifedipina in combinazione con rifampicina risulta 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 (es. eritromicina)*

Non è stato condotto nessuno studio specifico sull'interazione tra nifedipina ed antibiotici macrolidi. È noto come alcuni antibiotici macrolidi (es. eritromicina) 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*

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione tra la nifedipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV (es. amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir). 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 siano somministrati insieme con la nifedipina non può essere escluso un sostanziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio ed a ridotta eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

#### *Antimicotici azolici*

***Uno studio specifico sulla possibile interazione tra nifedipina e certi antimicotici azolici (es. ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo) non è stato ancora eseguito. È noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4.*** Quando tali farmaci vengano somministrati per via orale con la nifedipina non si può escludere un sostanziale incremento della biodisponibilità 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. Pertanto, non si può escludere un incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina, in seguito alla somministrazione concomitante 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 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, la sua dose aumentata. Qualora il dosaggio della nifedipina venga incrementato durante la somministrazione contemporanea dei due farmaci, deve essere 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 medicinali**

### *Antipertensivi*

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

- diuretici,
- $\beta$ -bloccanti,
- ACE-inibitori,
- antagonisti del recettore dell'angiotensina II (AT-1),
- altri calcio-antagonisti
- $\alpha$ -bloccanti,
- inibitori della PDE5
- $\alpha$ -metildopa.

Quando la nifedipina è somministrata contemporaneamente con  $\beta$ -bloccanti il paziente deve essere attentamente monitorato, in quanto si può verificare ipotensione di grado elevato; è anche noto che in casi isolati si può verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

### *Digossina*

La contemporanea somministrazione di nifedipina e di digossina può condurre ad un aumento dei livelli plasmatici di digossina, legata ad una riduzione della sua clearance.

A scopo precauzionale il paziente deve perciò essere controllato per rilevare la comparsa di sintomi di sovradosaggio da digossina e, se necessario, il dosaggio di digossina si deve aggiustare sulla base dei suoi livelli plasmatici.

### *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 di chinidina e, se necessario, di aggiustare 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 associata ad una preesistente terapia con nifedipina: se necessario, il dosaggio della nifedipina deve essere 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, quindi, produce un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina e ne prolunga l'azione a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio o una diminuzione della clearance. Di conseguenza l'effetto antiipertensivo può risultare aumentato. In caso di consumo regolare di succo di pompelmo, questo effetto può durare fino a oltre 3 giorni dall'ultima assunzione.

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

### Interazioni che sono state escluse

Non sono stati dimostrati effetti sulla farmacocinetica della nifedipina quando somministrata contemporaneamente a: acido acetilsalicilico 100 mg (per l'acido acetilsalicilico alla dose di 100 mg non viene modificata l'azione sull'aggregazione piastrinica e sul tempo di sanguinamento), benazepril, doxazosin, orlistat, pantoprazolo, ranitidina, talinololo o triamterene idroclorotiazide.

Non sono stati dimostrati effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica della nifedipina quando somministrata contemporaneamente ad omeprazolo o rosiglitazone.

### Ajmalina

La concomitante somministrazione di nifedipina ed ajmalina non ha effetto sul metabolismo dell'ajmalina.

### Debrisoquina

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

### Candesartan cilexetil

La concomitante somministrazione di nifedipina e candesartan cilexetil non ha effetto sulla farmacocinetica dei due farmaci.

### Irbesartan

La concomitante somministrazione di nifedipina e irbesartan non ha effetto sulla farmacocinetica di irbesartan.

### **Altre forme di interazione**

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 e allattamento**

### *Gravidanza*

La nifedipina è controindicata nelle prime 20 settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.3). La nifedipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano un trattamento con nifedipina. La nifedipina deve essere riservata solo a 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 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, nel topo e nel coniglio, quali anomalie digitali, malformazioni delle estremità, palatoschisi, schisi sternale, malformazioni costali. Le anomalie digitali e le malformazioni delle estremità sono, verosimilmente, il risultato della compromissione del flusso ematico uterino, ma sono state osservate anche in animali trattati con nifedipina solo dopo il periodo dell'organogenesi.

La somministrazione del principio attivo ha comportato una varietà di effetti tossici a carico dell'embrione, della placenta e del feto come scarso sviluppo fetale (ratto, topo, coniglio), ridotte dimensioni placentari ed ipotrofia dei villi coriali (scimmia), morte degli embrioni e dei feti (ratto, topo, coniglio) e prolungamento della gestazione/ridotta sopravvivenza neonatale (ratto; non valutati in altre specie). Tutti i dosaggi associati ad effetti teratogeni, embriotossici e fetotossici erano tossici per l'organismo materno e, comunque, risultavano di molte volte superiori la posologia massima indicata per l'impiego umano. Dalle evidenze cliniche disponibili non è stato identificato uno specifico rischio prenatale. Sebbene sia stato riportato un aumento di asfissia perinatale, parti cesarei in aggiunta a prematurità e ritardo nella crescita intrauterina. Non è chiaro se questi casi siano dovuti all'ipertensione di fondo, al suo trattamento o ad un effetto specifico del farmaco.

#### *Allattamento*

La nifedipina è escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è quasi paragonabile alla concentrazione sierica nella madre. Per le formulazioni a rilascio immediato si consiglia di ritardare l'allattamento o il tiraggio del latte di 3 o 4 ore dopo l'assunzione del farmaco in modo da diminuire l'esposizione del lattante alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4). Poiché non esistono dati sui possibili effetti sul neonato, qualora dovesse rendersi necessario un trattamento con nifedipina durante questo periodo, l'allattamento deve essere interrotto.

#### *Fertilità*

In singoli casi di fecondazione *in vitro* i calcio-antagonisti come la nifedipina sono stati associati ad alterazioni biochimiche reversibili in corrispondenza della parte apicale dello spermatozoo, con possibile alterazione funzionale dello sperma. Nei casi di ripetuto insuccesso della fecondazione *in vitro*, non riconducibili ad altri motivi, i calcio-antagonisti come la nifedipina 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. 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 sotto "Non noto".

| Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)     | Comune  | Non comune   | Raro                                     | Non noto                                      |
|---|---|--|--|---|
| Patologie del sistema emolinfopoietico            |   |  |  | Agranulocitosi<br>Leucopenia                  |
| Disturbi del sistema immunitario                  |   | Reazione allergica<br>Edema allergico / angioedema (incl. edema laringeo, potenzialmente pericoloso per la vita) | Prurito<br>Orticaria<br>Eruzione cutanea | Reazione anafilattica/<br>anafilattoide       |
| Disturbi psichiatrici                             |   | Reazioni ansiose<br>Disturbi del sonno   |  |   |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione       |   |  |  | Iperglicemia                                  |
| Patologie del sistema nervoso                     | Cefalea   | Vertigine<br>Emicrania<br>Capogiro<br>Tremore  | Parestesia<br>Disestesia                 | /<br>Ipoestesia<br>Sonnolenza                 |
| Patologie dell'occhio                             |   | Disturbi visivi  |  | Dolore oculare                                |
| Patologie cardiache                               |   | Tachicardia<br>Palpitazioni  |  | Dolore toracico (Angina pectoris)             |
| Patologie vascolari                               | Edema (incluso edema periferico)<br>Vasodilatazione | Ipotensione<br>Sincope   |  |   |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche |   | Epistassi<br>Congestione nasale  |  | Dispnea<br>Edema polmonare*                   |
| Patologie gastrointestinali                       | Costipazione  | Dolore gastrointestinale e addominale<br>Nausea  | Iperplasia gengivale                     | Bezoari<br>Disfagia<br>Ostruzione intestinale |

| Classificazione per sistemi e organi (MedDRA)                                   | Comune                  | Non comune                                  | Raro | Non nota  |
|---|-------------------------|---|------|---|
|   |                         | Dispepsia<br>Flatulenza<br>Bocca secca      |      | Ulcera intestinale<br>Vomito<br>Insufficienza dello sfintere gastroesofageo |
| <b>Patologie epatobiliari</b>   |                         | Incremento transitorio degli enzimi epatici |      | Ittero  |
| <b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>                          |                         | Eritema                                     |      | Necrolisi epidermica tossica<br>Reazione fotoallergica<br>Porpora palpabile |
| <b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>        |                         | Crampi muscolari<br>Gonfiore articolare     |      | Artralgia<br>Mialgia  |
| <b>Patologie renali e urinarie</b>  |                         | Poliuria<br>Disuria                         |      |   |
| <b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>                    |                         | Disfunzione erettile                        |      |   |
| <b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b> | Sensazione di malessere | Dolore aspecifico<br>Brividi                |      |   |

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

Nei pazienti in dialisi con ipertensione maligna ed ipovolemia si può verificare, a seguito della vasodilatazione, una marcata caduta della pressione arteriosa.

### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione

avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione [www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://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 del tipo tachi/bradicardico, iperglicemia, acidosi metabolica, ipossia, shock cardiogeno con edema polmonare.

### Trattamento

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

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

Particolarmente nei casi d'intossicazione con formulazioni di nifedipina a rilascio lento, come Nifedipina Mylan Generics Italia l'eliminazione deve essere la più completa possibile, compresa l'eliminazione a livello dell'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  $\beta$ -simpaticomimetici mentre per le alterazioni di questo tipo pericolose per la vita deve essere preso in considerazione l'impiego di un "pacemaker" temporaneo.

L'ipotensione, come risultato dello shock cardiogeno e della vasodilatazione arteriosa può essere trattata con il calcio (10-20 ml di soluzione di calcio gluconato al 10 % da somministrarsi lentamente per via endovenosa, eventualmente da ripetersi).

Come risultato, la calcemia può raggiungere i valori alti della norma o superarli di poco.

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

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

## 5 Proprietà farmacologiche

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcio antagonisti selettivi con prevalente effetto vascolare, derivati diidropiridinici, codice ATC: C08CA05.

La nifedipina è un calcio-antagonista della classe delle 1,4 – diidropiridine. I calcio-antagonisti riducono il flusso intracellulare trans-membrana degli ioni calcio attraverso i canali lenti del calcio. La nifedipina è particolarmente attiva sulle cellule miocardiche e sulle cellule muscolari lisce delle arterie coronarie e dei vasi di resistenza periferici. A livello cardiaco, la nifedipina dilata le arterie coronarie, in particolar modo i vasi di conduttanza di grosso calibro, perfino nei segmenti normali

di aree stenotiche. Inoltre, la nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia vascolare delle coronarie e ne previene il vasospasmo. Il risultato finale consiste nell'aumento del flusso ematico post-stenotico e nell'incremento d'apporto di ossigeno. Parallelamente a questo, la nifedipina riduce la richiesta di O<sub>2</sub> diminuendo la resistenza periferica (post-carico). Nell'impiego a lungo termine, la nifedipina si è dimostrata, anche, in grado di prevenire lo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche a carico delle arterie coronarie.

La nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia vascolare anche delle arteriole, diminuendo, così, le resistenze periferiche e, quindi, la pressione arteriosa. All'inizio del trattamento con la nifedipina si può verificare un transitorio aumento riflesso della frequenza e, quindi, della portata cardiaca: tale incremento non è in grado, tuttavia, di compensare la vasodilatazione. Inoltre, la nifedipina aumenta l'escrezione di sodio ed acqua sia nell'uso a breve termine che in quello a lungo. L'effetto ipotensivo della nifedipina risulta particolarmente spiccato nei pazienti ipertesi.

Il trattamento con nifedipina nello studio INSIGHT ha evidenziato una riduzione (in termini di rischio assoluto) del rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare e cerebrovascolare nei pazienti ipertesi.

Un altro studio, lo studio ACTION, multicentrico, randomizzato, controllato verso mplacebo, in doppio cieco, ha coinvolto 7665 pazienti con angina pectoris stabile sotto il miglior trattamento standard disponibile. Lo studio, che prevedeva un follow-up di 5 anni, ha valutato gli effetti sugli outcome clinici della nifedipina GITS in confronto con il placebo.

Nell'endpoint primario di efficacia (tasso combinato di morte per qualsiasi causa, infarto miocardico acuto, angina refrattaria, nuova insufficienza cardiaca manifesta, ictus debilitante e rivascolarizzazione periferica), non sono state riscontrate differenze fra i pazienti allocati alla nifedipina GITS (n=3825) e quelli del gruppo placebo (n=3840) (p=0,54). In un'analisi predefinita su un sottogruppo di 3997 pazienti con angina e ipertensione, la nifedipina ha dato luogo ad una significativa riduzione del 13% dell'endpoint primario di efficacia.

La nifedipina si è dimostrata sicura, in quanto l'endpoint primario di sicurezza (tasso combinato di morte per qualsiasi causa, infarto miocardico acuto ed ictus debilitante) è risultato simile nei due gruppi di trattamento.

La nifedipina ha manifestato un effetto positivo su due dei tre endpoint secondari predefiniti. Il tasso combinato di morte, eventi cardiovascolari maggiori, rivascolarizzazione ed angiografia coronarica (CAG) si è ridotto dell'11% (p=0,0012) e ciò è da ascrivere principalmente alla marcata diminuzione della necessità di angiografie coronariche. Ci sono state 150 CAG in meno come primo evento nel gruppo nifedipina rispetto al gruppo placebo. Qualsiasi evento cardiovascolare si è ridotto del 9% (p=0,027), come risultato soprattutto della minor necessità di interventi coronarici percutanei e di bypass. Complessivamente, ci sono state 89 procedure in meno come primo evento nel gruppo nifedipina rispetto al gruppo placebo. Quanto al terzo endpoint secondario, "evento cardiovascolare maggiore", non sono apparse differenze fra i due gruppi di trattamento (p=0,26).

#### Popolazione pediatrica

Sono disponibili informazioni limitate sulla comparazione tra nifedipina e altri antipertensivi sia per l'ipertensione acuta che quella a lungo termine con differenti formulazioni in differenti 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

Le compresse di Nifedipina Mylan Generics Italia sono formulate in modo tale da poter rendere disponibile la nifedipina con una velocità approssimativamente costante nel corso delle 24 ore.

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale, la nifedipina viene assorbita quasi completamente. La disponibilità sistemica di altre formulazioni orali di nifedipina a rilascio immediato risulta del 45 - 56% per l'effetto di primo passaggio. Allo stato stazionario la biodisponibilità di Nifedipina Mylan Generics compresse varia tra il 68 e l'86% rispetto a quella di una nifedipina a rilascio immediato. L'assunzione concomitante di cibo modifica leggermente la velocità iniziale di assorbimento, ma non influenza la disponibilità del farmaco. La concentrazione plasmatica cresce ad un tasso costante dopo una dose singola di Nifedipina Mylan Generics Italia e raggiunge un plateau dopo circa 6 - 12 ore per la prima somministrazione. A seguito di somministrazione multipla protratta, la concentrazione plasmatica si mantiene relativamente costante intorno al plateau, esibendo delle minime fluttuazioni nell'arco delle 24 ore d'intervallo tra le dosi (con rapporto di concentrazione picco-valle di 0,9 - 1,2 ng/ml). La tabella seguente riporta, per Nifedipina Mylan Generics, i valori di concentrazione plasmatica massima di picco (C<sub>max</sub>) ed il tempo di picco (t<sub>max</sub>) necessario a raggiungerla:

|                                     | c <sub>max</sub> (µg/l) | t <sub>max</sub> (h) |
|-------------------------------------|-------------------------|----------------------|
| Nifedipina Mylan Generics Italia 30 | 20 - 21                 | 12 - 15 *            |
| Nifedipina Mylan Generics Italia 60 | 43 - 55                 | 7 - 9 *              |

\* scarsamente significativo per l'andamento pressoché costante nel tempo della concentrazione plasmatica

### Distribuzione

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

### Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, la nifedipina viene metabolizzata nella parete enterica e nel fegato principalmente attraverso processi ossidativi; questi metaboliti non mostrano alcuna attività farmacodinamica. Viene, quindi, escreta come metaboliti soprattutto per via renale e, per una quota variabile del 5-15%, attraverso la bile con le feci. Il principio attivo immodificato si ritrova nelle urine soltanto in tracce (inferiore allo 0,1 %).

### Eliminazione

L'emivita terminale di eliminazione risulta tra 1,7 e 3,4 ore per le formulazioni convenzionali (a rilascio immediato) mentre per Nifedipina Mylan Generics, le compresse a rilascio prolungato 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 con un'emivita di eliminazione sovrapponibile a quella delle formulazioni convenzionali.

Nei soggetti con compromissione della funzione renale non si sono riscontrate variazioni significative di questi parametri rispetto ai volontari sani

In uno studio di confronto relativo alla farmacocinetica della nifedipina tra pazienti con lieve (Child Pugh A) o moderata (Child Pugh B) compromissione epatica, in confronto con pazienti con funzionalità epatica normale, in cui è stata somministrata una singola dose orale di Nifedipina / Candesartan in combinazione a dose fissa (30 mg nifedipina a rilascio modificato + 8 mg candesartan cilexetil) la clearance della nifedipina orale risultava ridotta in media del 48% (Child Pugh A) e 72% (Child Pugh B). Di conseguenza l'AUC e la Cmax della nifedipina sono aumentate in media rispettivamente del 93% e 64% (Child Pugh A) e del 253% e 171% (Child Pugh B) in confronto con pazienti con funzionalità epatica normale. La farmacocinetica della nifedipina non è stata studiata in pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica (vedere paragrafo 4.4

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari sulla base degli studi convenzionali di tossicità a dosi singole e ripetute, di genotossicità e di potenziale cancerogeno.

#### Tossicità acuta

La tossicità acuta è stata studiata in diverse specie animali ed i singoli risultati sono riportati nella tabella seguente:

|          | DL <sub>50</sub> (mg/kg) |                      |
|----------|--------------------------|----------------------|
|          | orale                    | endovenosa           |
| Topo     | 494 (421 - 572) *        | 4,2 (3,8 - 4,6) *    |
| Ratto    | 1.022 (950 - 1.087) *    | 15,5 (13,7 - 17,5) * |
| Coniglio | 250 - 500                | 2 - 3                |
| Gatto    | circa 100                | 0,5 - 8              |
| Cane     | > 250                    | 2 - 3                |

\* livello di confidenza al 95%

#### Tossicità subacuta e subcronica

La somministrazione orale giornaliera ai ratti (50 mg/kg di peso corporeo) ed ai cani (100 mg/kg di peso corporeo) per un periodo, rispettivamente, di 13 e 4 settimane è risultata tollerata e priva di effetti tossici. Dopo somministrazione parenterale (endovenosa) i cani hanno tollerato, senza danni, fino a 0,1 mg/kg di peso corporeo al giorno per 6 giorni, analogamente ai ratti (2,5 mg/kg di peso corporeo al giorno) per un periodo di 3 settimane.

#### Tossicità cronica

I cani hanno tollerato, senza danni tossici, fino a 100 mg/kg di peso corporeo al giorno, somministrati per via orale per oltre un anno. Nei ratti gli effetti tossici sono insorti alle concentrazioni di oltre 100 parti per milione nell'alimentazione (corrispondenti a circa 5-7 mg/kg di peso corporeo).

#### Cancerogenesi

Uno studio a lungo termine (2 anni) nel ratto non ha messo in evidenza effetti carcinogeni a carico della nifedipina.

#### Mutagenicità

Per valutare gli effetti mutageni sono stati eseguiti nel topo il test di Ames, il test Dominante-letale ed il test Micronucleo. Non si è messa in evidenza la comparsa di effetti mutageni a carico della nifedipina.

## **Tossicologia della riproduzione**

Confrontare paragrafo 4.6 “Fertilità, gravidanza e allattamento”.

## **6 Informazioni farmaceutiche**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Povidone, talco, ipromellosa, carbomer 974P, silice colloidale anidra, magnesio stearato, lattosio monoidrato, ossido ferrico (E172), titanio diossido (E171), macrogol 4000, polimetacrilato basico (Eudragit “E”).

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 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.

Conservare nella confezione originale.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ogni confezione contiene due blister 250 µm PVC/ 40 gm2 PVDC saldati con foglio 25 µm alluminio / 20 gm2 PVDC, ciascuno da 7 compresse.

### **6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione**

Nessuna istruzione particolare.

## **7 Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

Mylan S.p.A., Via Vittor Pisani 20, 20124 Milano, Italia

## **8 Numeri dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio**

NIFEDIPINA MYLAN GENERICS ITALIA 30 mg compresse rivestite a rilascio prolungato in confezione da 14 compresse: *AIC n.: 033718026*

NIFEDIPINA MYLAN GENERICS ITALIA 60 mg compresse rivestite a rilascio prolungato in confezione da 14 compresse: *AIC n.: 033718038*

## **9 Data della prima autorizzazione: maggio 2003**

## **10 Data di revisione del testo:**