

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ

AMARKOR “30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato”

AMARKOR “60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato”

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa da 30 mg contiene: Nifedipina 30 mg

Una compressa da 60 mg contiene: Nifedipina 60 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere sezione 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse 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 e, nei casi gravi, una riduzione del dosaggio.

Salvo diversa prescrizione medica valgono le seguenti direttive posologiche:

Adulti

1. Cardiopatia ischemica

Angina pectoris cronica-stabile (angina da sforzo): 1 compressa da 30 mg al dì.

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. Ipertensione arteriosa

1 compressa da 30 mg al dì.

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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Nifedipina nei bambini al di sotto dei 18 anni di età non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per l'uso della Nifedipina nell'ipertensione sono riportati nel paragrafo 5.1.

Modalità d'uso

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.

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

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

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

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

Durata del trattamento

Secondo prescrizione medica.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti

La nifedipina non deve essere usata in caso di shock cardiovascolare.

La nifedipina non deve essere usata in associazione a rifampicina in quanto l'induzione enzimatica non consente di raggiungere dei livelli plasmatici efficaci di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze e precauzioni di impiego

Per gli effetti che la nifedipina esercita a livello delle resistenze vascolari periferiche è richiesta cautela nei pazienti con pressione sanguigna molto bassa (ipotensione grave con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg) e risulta 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 affetti da insufficienza cardiaca conclamata, con grave stenosi aortica ed in quelli in trattamento con β -bloccanti o farmaci ipotensivi.

Come per altri materiali non deformabili deve essere usata prudenza qualora si somministri AMARKOR a pazienti con gravi stenosi pre-esistente del tratto gastrointestinale poiché possono insorgere dei sintomi ostruttivi.

In casi molto rari possibile può verificarsi la formazione di bezoari che possono richiedere la terapia chirurgica.

In singoli casi sono stati descritti sintomi ostruttivi anche senza riscontro anamnestico di disturbi gastrointestinali.

AMARKOR non deve essere usato nei pazienti portatori di tasca di Kock (ileostoma dopo proctocolectomia). Nel corso di indagini radiologiche con contrasto di bario AMARKOR può dare immagini falsamente positive (come dei difetti di riempimento interpretabili come polipi).

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).

L'impiego di nifedipina non è raccomandato durante l'allattamento al seno in quanto è stato segnalato che nifedipina viene escreta nel latte umano e non si conoscono gli effetti dell'assorbimento orale di piccole quantità di nifedipina (vedere paragrafo 4.6).

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

È necessario un attento controllo della pressione arteriosa anche 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.

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

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4.

Tutti i farmaci che sono noti per inibire o indurre questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

Farmaci che sono deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4 e 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.

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 curante.

Qualora si manifesti un edema periferico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, occorre differenziare gli edemi dovuti alla nifedipina da quelli conseguenti ad un peggioramento della funzione 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.

AMARKOR non esercita comunque alcun effetto diabetogeno.

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 inibiscono o inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nifedipina.

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

Diltiazem

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.

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 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.

Antibiotici macrolidi (ad es. eritromicina)

Non è stato condotto nessuno studio specifico sull'interazione tra nifedipina ed antibiotici macrolidi. È noto che alcuni macrolidi inibiscono il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di altri farmaci 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 inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre è stato dimostrato che essi inibiscono in vitro il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Quando sono somministrati insieme con la nifedipina non può essere escluso un sostanziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina dovuto al ridotto metabolismo di primo passaggio ed alla 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 che i farmaci di questa classe inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4. Quando tali farmaci vengono 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 che il nefazodone inibisce il metabolismo mediato dal citocromo P450 3A4 di altri farmaci,. 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 somministrazione simultanea 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 per valutare la potenziale interazione tra la nifedipina e l'acido valproico. Tuttavia, dato che l'acido valproico 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 presa 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 per valutare la potenziale interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbital. 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.

La terapia concomitante con farmaci β -bloccanti è di norma ben tollerata; tuttavia c'è il rischio di esacerbazione dell'angina. 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.

Digossina

La contemporanea somministrazione di nifedipina e digossina può indurre un aumento dei livelli plasmatici di digossina, legato ad una riduzione della sua clearance. A scopo precauzionale il paziente dovrebbe 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 somministrazione contemporanea 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 recentemente pubblicati indicano che, in singoli casi, la dose di tacrolimus può essere ridotta quando viene somministrato contemporaneamente alla nifedipina. Comunque, qualora questi due farmaci vengano somministrati in associazione, devono essere controllate le concentrazioni plasmatiche di tacrolimus considerando, se necessario, la riduzione del dosaggio di questo.

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.

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. Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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

Negli studi sugli animali la nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti embriotossici, fetotossici e 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, di nascite premature 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.

Allattamento

La nifedipina viene escreta nel latte materno, ma non è attualmente noto se il trattamento nella madre può indurre l'attività farmacologica nel lattante. Pertanto si consiglia, per motivi precauzionali, di sospendere l'allattamento materno.

La concentrazione di nifedipina nel latte è pressoché comparabile a quella della madre in siero. Per le formulazioni a rilascio immediato, si propone di ritardare l'allattamento al seno o di non tirare il latte nelle 3 o 4 ore successive alla somministrazione del farmaco per ridurre l'esposizione del neonato alla nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Fertilità

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

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 veicoli e sull'uso di macchinari

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

4.8. Effetti indesiderati

Vengono elencate di seguito le reazioni avverse al farmaco (ADRs) segnalate nel corso degli studi clinici condotti con nifedipina verso placebo, e classificate secondo le categorie di frequenza CIOMS III (dati tratti dal data base di studi clinici: nifedipina n=2.661; placebo n=1.486; status: 22 febbraio 2006 - e dati tratti dallo studio ACTION: nifedipina n=3.825; placebo n=3.840).

Le reazioni avverse 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 postmarketing e per le quali non è stato possibile definire la frequenza sono riportate sotto "Non nota".

Classificazione per sistema-organo	Comune	Non comune	Raro	Non nota
Patologia del sistema emolinfopoietico				Agranulocitosi Leucopenia
Disturbi del sistema immunitario		Reazione allergica Edema allergico/angioedema (incluso edema della laringe) ¹	Prurito, Orticaria, Eruzione cutanea	Reazione anafilattica/anafilattoide
Disturbi psichiatrici		Reazioni ansiose, disturbi del sonno		
Disordini del metabolismo e della nutrizione	Edema periferico			Iperglicemia
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Vertigini, Emicrania, Capogiri, Tremore, Insonnia, Nervosismo	Parestesia/disestesia	Ipoestesia Sonnolenza

Patologie dell'occhio		Disturbi della vista		Dolore oculare
Patologie cardiache		Tachicardia, Palpitazioni		Dolore toracico (angina pectoris)
Patologie vascolari	Edema, Vasodilatazione (vampate, sensazione di calore)	Ipotensione, Sincope		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi, Congestione nasale		Dispnea
Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolori gastrointestinali addominali, Nausea, Dispepsia, Flatulenza Bocca secca, Diarrea	Iperplasia gengivale, Disturbi gastroenterici (senso di replezione gastroenterica)	Bezoari, Disfagia Ostruzione intestinale, Ulcera intestinale, Vomito, Insufficienza dello sfintere gastroesofageo
Patologie epatobiliari		Aumento transitorio degli enzimi epatici, colestasi intraepatica		Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Esantema, Eritema	Dermatite fotosensibile	Necrolisi epidermica tossica, Reazione fotoallergica, Porpora palpabile
Patologie del sistema muscolo scheletrico e del tessuto connettivo		Crampi muscolari Gonfiore articolare		Artralgia Mialgia
Patologie renali ed urinarie		Poliuria Disuria		
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella		Disfunzioni erettile	Ginecomastia	
Patologie sistemiche	Senso di malessere,	Dolore aspecifico, Brividi, Dolori alle		

condizioni relative alla sede di somministrazione	Astenia (stanchezza)	estremità		
---	----------------------	-----------	--	--

1 potenzialmente pericoloso per la vita

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

Con altre formulazioni di nifedipina: agranulocitosi, dermatite esfoliativa, eritromelalgia.

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

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 una accurata lavanda gastrica associata, se necessario, ad irrigazione del piccolo intestino. Particolarmente nei casi di intossicazione con le formulazioni di nifedipina a lento rilascio, come AMARKOR, 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 non è utile in quanto la nifedipina non è dializzabile, ma è consigliabile la plasmferesi (per l'elevato legame proteico ed il relativamente basso volume di distribuzione).

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

L'ipotensione, come risultato dello shock cardiogeno e della vasodilatazione arteriosa può essere trattata con il calcio (10-20 ml di soluzione di calcio gluconato al 10% da somministrarsi

lentamente per via endovenosa, eventualmente da ripetersi). Come risultato, la calcemia, può raggiungere i valori alti della norma o superarli di poco.

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

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

5.1. Proprietà farmacodinamiche

La nifedipina è un calcio-antagonista del gruppo 1,4 - diidropiridinico, come tale è attiva nel ridurre l'afflusso intracellulare transmembrana degli ioni Ca^{2+} che si verifica attraverso i canali lenti del calcio.

In particolare, la nifedipina è efficace soprattutto sulle cellule miocardiche, su quelle muscolari delle arterie coronarie e dei vasi periferici di resistenza.

Da ricerche sul principio attivo sono emerse importanti proprietà come la protezione, da parte di nifedipina, dei danni cardiaci funzionali e strutturali causati dall'ischemia tramite la diminuzione del consumo energetico ed il mantenimento del normale metabolismo delle fibre miocardiche.

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, riducendo il tono della muscolatura liscia vasale delle coronarie, ne previene il vasospasmo.

Il risultato finale di queste azioni è un incremento del flusso ematico post-stenotico e, di conseguenza, un aumento dell'apporto di ossigeno. Contemporaneamente, la nifedipina diminuisce la richiesta miocardica di ossigeno riducendo le resistenze periferiche (post-carico).

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

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

All'inizio della terapia con la nifedipina si può verificare un transitorio aumento riflesso della frequenza 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 nel trattamento dell'ipertensione a lungo termine con differenti formulazioni in diversi dosaggi. Gli effetti antiipertensivi della Nifedipina sono stati dimostrati, ma non sono state stabilite le dosi raccomandate, la sicurezza a lungo termine e l'efficacia cardiovascolare.

Non sono disponibili forme di dosaggio pediatriche.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Lo sviluppo delle compresse con nifedipina in forma film-rivestita a rilascio prolungato ha consentito la riduzione del numero delle somministrazioni giornaliere con 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 i 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 AMARKOR compresse:

	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.

Quota di assorbimento: superiore al 90%.

Metabolita principale: acido 2-idrossimetil-5-metossicarbonil-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% attraverso la bile con le feci.

Escrezione urinaria: superiore al 90% nelle 24 ore.

Legame proteico nell'uomo: circa 90%

Legame proteico del metabolita: circa 55%.

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 del 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 AMARKOR 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 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.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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

	Dose Letale₅₀ (DL₅₀) (mg/kg)	
	<u>orale</u>	<u>endovenosa</u>
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 un periodo 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).

Carcinogenicità

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

Mutagenicità

Per valutare l'effetto mutageno sono stati eseguiti sul topo il test di Ames, il test Dominante Letale ed il test del Micronucleo. Non è stato evidenziato alcun effetto mutageno della nifedipina.

Tossicologia della riproduzione
Consultare paragrafo “Gravidanza e allattamento”

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Lista degli eccipienti

Una compressa da 30 mg contiene:

Idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone,
carbossimetilcellulosa, magnesio stearato, silice colloidale, talco,
polietilenglicole 6000, simeticone, titanio biossido (E 171), ferro
ossido rosso (E 172).

Una compressa da 60 mg contiene:

Idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone,
carbossimetilcellulosa, magnesio stearato, silice colloidale, talco,
polietilenglicole 6000, simeticone, titanio biossido (E 171), ferro
ossido rosso (E 172).

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Validità

A confezionamento integro: tre anni

6.4. Speciali precauzioni 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 diretta.

La protezione dall'umidità è garantita solo all'interno della confezione; le compresse dovrebbero quindi essere estratte dal blister solo immediatamente prima dell'uso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

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

AMARKOR 30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato: 14 compresse

AMARKOR 60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato: 14 compresse

6.6. Istruzioni per l'uso

Vedere paragrafo “Posologia e modo di somministrazione”.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

S.F. GROUP srl - Via Beniamino Segre n° 59 - 00134 Roma

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AMARKOR 30 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato:

A.I.C. n° 035067014

AMARKOR 60 mg compresse rivestite con film a rilascio prolungato:

A.I.C. n° 035067026

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO

09 luglio 2003/gennaio 2008

10. DATA DI (PARZIALE) REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco