

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

EUXAT 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato
EUXAT 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato

2 COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EUXAT 30

Ogni compressa da 30 mg contiene

Principio attivo: Nifedipina 30.0 mg.

EUXAT 60

Ogni compressa da 60 mg contiene

Principio attivo: Nifedipina 60.0 mg.

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

3 FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite con film a rilascio modificato da 30 e da 60 mg di principio attivo.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EUXAT è indicato nel 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 raggiungere gradualmente.

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa può rendersi necessario un accurato controllo e, nei casi gravi, anche 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. Iipertensione arteriosa

1 compressa da 30 mg al dì.

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.

In caso di somministrazione contemporanea di inibitori o induttori del CYP 3A4, può essere necessario adattare il dosaggio della nifedipina o addirittura evitarne l'uso (vedere paragrafo 4.5)

Modo di somministrazione

La compressa rivestita con film deve essere inghiottita intera con un po' di acqua al mattino a digiuno; le compresse non devono essere masticate o spezzate. Evitare il succo di pompelmo (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.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Euxat al di sotto dei 18 anni di età non sono state dimostrate. I dati ad oggi disponibili per l'uso della nifedipina nell'ipertensione sono descritti al paragrafo 5.1.

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 di età più giovane.

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

Euxat non deve essere utilizzato in caso di ipersensibilità già nota al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Gravidanza accertata (fino alla 20^a settimana) o presunta ed allattamento (vedere paragrafo 4.6).

Euxat non deve essere utilizzato in caso di shock cardiovascolare.

Euxat non deve essere usato in pazienti con tasca di Kock (ileostomia dopo proctocolectomia). Euxat non deve essere utilizzato in combinazione con rifampicina in quanto l'induzione enzimatica può non consentire di raggiungere dei 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 ed in quelli di marcata stenosi aortica.

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^a 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.

In Euxat il farmaco è contenuto all'interno di un guscio non assorbibile che rilascia lentamente il principio attivo da assorbire. Una volta completato il processo, la compressa vuota viene eliminata e può essere notata nelle feci.

Come per altri materiali non deformabili (vedere paragrafo 6.6) deve essere usata prudenza qualora si somministri Euxat a pazienti con gravi stenosi del tratto gastrointestinale poiché possono insorgere dei sintomi ostruttivi: in singoli casi questi sono stati descritti anche senza riscontro

anamnestico di disturbi gastrointestinali. 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. Nel corso di indagini radiologiche con contrasto di bario Euxat 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, nei casi gravi, anche una 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 inducano questo sistema enzimatico possono quindi modificare l'effetto di primo passaggio o la clearance della nifedipina (vedere paragrafo 4.5). Farmaci deboli o moderati 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.

Nei pazienti sottoposti a 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 funzionalità ventricolare sinistra.

Durante il trattamento di pazienti diabetici o a rischio diabetico, la glicemia deve essere accuratamente controllata; se compare iperglicemia, la terapia deve essere sospesa. Euxat non esercita comunque alcun effetto diabetogeno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 nel fegato. 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 (vedere paragrafo 4.4).

Si deve tenere conto dell'entità e della durata delle interazioni qualora si somministri Euxat 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 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 (es. eritromicina)

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

È noto come alcuni 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

Non è ancora stato condotto uno studio specifico sulla possibile interazione tra nifedipina e certi antimicotici azolici (es. ketoconazolo, itraconazolo o fluconazolo). 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 l'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 di un calcio-antagonista strutturalmente simile, nimodipina, 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 dovrebbe essere controllata e, se necessario, la sua dose aumentata.

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,
- α -bloccanti,
- inibitori della PDE5,
- α -metildopa.

Qualora si associ a β -bloccanti, il paziente dovrebbe essere accuratamente sorvegliato poiché potrebbe manifestarsi ipotensione di grado elevato. E' anche noto che, in casi isolati, si può verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

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 dovrebbe perciò essere controllato per rilevare l'eventuale comparsa di sintomi di sovradosaggio di digossina e, se necessario, per aggiustare il dosaggio di digossina 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 monitorare 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).

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 rosigitazione.

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.

Interazioni di altro genere

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 e allattamento

Gravidanza

La nifedipina è controindicata nelle prime 20 settimane di gravidanza (vedere paragrafo 4.3).

Euxat non deve essere usato in gravidanza a meno che le condizioni cliniche delle pazienti non lo richiedano. Euxat è riservato alle donne con ipertensione grave che non rispondono a 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 calcioantagonisti, 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 alla 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 dei casi di asfissia perinatale, parto cesareo nonché ritardo di crescita intrauterina e prematurità. Non è chiaro se questi casi siano dovuti all'ipertensione di fondo, al suo trattamento o a un effetto specifico del farmaco.

Allattamento

La nifedipina è escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è quasi comparabile con quella del siero materno. Per le formulazioni a rilascio immediato, si consiglia di posticipare l'allattamento o l'estrazione del latte per 3 o 4 ore dopo l'assunzione del farmaco, per diminuire il rischio di esposizione del neonato 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 a Euxat, che variano in intensità da individuo ad individuo, possono alterare 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 nota".

| Classificazione per sistemi e organi (MedDRA) | Comune | Non comune | Raro | Non nota |
|--|---------------|---|--|-------------------------------------|
| Patologie del sistema emolinfopoietico | | | | Agranulocitosi Leucopenia |
| Disturbi del sistema immunitario | | Reazione allergica Edema allergico/angioedema (incl. | Prurito Orticaria Eruzione cutanea | Reazione anafilattica/anafilattoide |

| | | | | |
|--|---|--|-----------------------|--|
| | | edema laringeo potenzialmente pericoloso per la vita) | | |
| Disturbi psichiatrici | | Ansia Disturbi del sonno | | |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | | | | Iperglicemia |
| Patologie del sistema nervoso | Cefalea | Vertigine Emicrania Capogiro Tremore | Parestesia/Disestesia | Ipoestesia Sonnolenza |
| Patologie dell'occhio | | Disturbi visivi | | Dolore oculare |
| Patologie cardiache | | Tachicardia Palpitazioni | | Dolore toracico (Angina pectoris) |
| Patologie vascolari | Edema (incluso edema periferico) Vasodilatazione | Ipotensione Sincope | | |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | | Epistassi Congestione nasale | | Dispnea Edema Polmonare* |
| Patologie gastrointestinali | Costipazione | Dolore gastrointestinale e addominale Nausea Dispepsia Flatulenza Secchezza delle fauci | Iperplasia gengivale | Bezoari Disfagia Ostruzione intestinale Ulcera intestinale Vomito Insufficienza dello sfintere gastroesofageo |
| Patologie | | Incremento | | Ittero |

| | | | | |
|---|-------------------------|---|--|---|
| epatobiliari | | transitorio degli enzimi epatici | | |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | Eritema | | Necrolisi epidermica tossica (TEN) Reazione fotoallergica Porpora palpabile |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | | Crampi muscolari Gonfiore articolare | | Artralgia Mialgia |
| Patologie renali e urinarie | | Poliuria Disuria | | |
| Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella | | Disfunzione erettile | | |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | Sensazione di malessere | Dolore aspecifico Brividi | | |
| Esami diagnostici | | | | Aumento di fosfatasi alcalina ematica Aumento della lattato deidrogenasi ematica |

*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 riportato nel sito <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 un'accurata lavanda gastrica associata, se necessario, ad irrigazione del piccolo intestino. Particolarmente nei casi d'intossicazione con formulazioni di nifedipina a lento rilascio, come Euxat, l'eliminazione dev'essere la più completa possibile, compreso l'intestino tenue, al fine di prevenire l'assorbimento del principio attivo. L'emodialisi è inutile in quanto la nifedipina non è dializzabile, ma è consigliabile la plasmaferesi (per l'elevato legame proteico ed il relativamente basso volume di distribuzione).

I disturbi bradicardici del ritmo cardiaco possono essere trattati con β -simpaticomimetici, mentre per le alterazioni di questo tipo pericolose per la vita dev'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 PROPRIETA' 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 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).

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 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.

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 placebo, 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, Euxat ha dato luogo ad una significativa riduzione del 13% dell'endpoint primario di efficacia. Euxat si è dimostrato sicuro, 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. Euxat 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 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

Lo sviluppo delle compresse con nifedipina in forma film-rivestita a rilascio modificato 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 modificato (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 loro comportamento cinetico, queste compresse riescono a mantenere i livelli plasmatici terapeutici per 24 ore.

Assorbimento

Principali parametri farmacocinetici di EUXAT® 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 la 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 EUXAT 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. In caso di insufficienza renale non sono state rilevate sostanziali modificazioni rispetto ai volontari sani.

In presenza di compromissione della funzionalità epatica l'emivita di eliminazione è nettamente allungata e la clearance totale del farmaco si riduce. Nei casi più severi può essere necessaria una riduzione della dose.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità acuta

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

| | <u>Dose Letale 50 (DL₅₀) (mg/Kg)</u> | |
|----------|--|-------------------|
| | orale | endovenosa |
| Topo | 494 (421-572)* | 4,2 (3,8-4,6)* |
| Ratto | 1022 (950-1087)* | 15,5 (13,7-17,5)* |
| Coniglio | 250-500 | 2,3 |
| Gatto | circa 100 | 0,5-8 |
| Cane | > 250 | 2-3 |

*Intervallo di confidenza 95%

Tossicità subacuta e subcronica

La somministrazione orale giornaliera a ratti (50 mg/Kg di peso) ed a cani (100 mg/kg di peso) per periodi rispettivamente di 13 e 4 settimane è stata tollerata senza la comparsa di effetti tossici.

In somministrazione parenterale (endovenosa) i cani hanno tollerato, 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).

Cancerogenesi

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 della Dominanza Letale ed il test del Micronucleo. Non è stato evidenziato alcun effetto mutageno della nifedipina.

Tossicologia della riproduzione

Consultare paragrafo 4.6.

6 INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ogni compressa da 30 mg contiene:

Idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone, carbossimetilcellulosa, magnesio stearato, silice colloidale, talco, polietilenglicole 6000, simeticone, titanio biossido (E171), ferro ossido rosso (E172).

Ogni compressa da 60 mg contiene:

Idrossipropilmetilcellulosa, polivinilpirrolidone, carbossimetilcellulosa, magnesio stearato, silice colloidale, talco, polietilenglicole 6000, simeticone, titanio biossido (E171), ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità

A confezionamento integro: 3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Il principio attivo fotosensibile contenuto nella compressa è sostanzialmente protetto dalla luce sia all'interno che all'esterno della confezione.

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

Internamente alla confezione, le compresse sono anche protette dall'umidità e quindi devono essere estratte dall'astuccio 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.

EUXAT 30

- 14 compresse rivestite con film a rilascio modificato da 30 mg.

EUXAT 60

- 14 compresse rivestite con film a rilascio modificato da 60 mg.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

NTC S.r.l. - Via Luigi Razza, 3 - 20124 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EUXAT 30 mg compresse (14 cpr)

AIC N° 032165019

EUXAT 60 mg compresse (14 cpr)

AIC N° 032165021

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 Giugno 1999

Data del rinnovo più recente: 21 Giugno 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco