RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITÀ MEDICINALE
CORAL 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato
CORAL 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA
Ogni compressa da 30 mg contiene:
Principio attivo:
Nifedipina 30 mg
Ogni compressa da 60 mg contiene:
Principio attivo:
Nifedipina 60 mg

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA
Compresse rivestite con film a rilascio modificato.

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.
Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa può rendersi necessario un accurato controllo della situazione pressoria e, nei casi gravi, una riduzione del dosaggio.
Salvo diversa prescrizione medica per l'adulto valgono le seguenti direttive posologiche:

Adulti	Dose
1. Cardiopatia ischemica Angina pectoris cronicamente stabile (angina da sforzo)	1 cpr da 30 mg al dì

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. Ipertensione arteriosa	1 cpr 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

Modo di somministrazione
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.

Durata del trattamento
Secondo prescrizione del medico curante.

4.3. Controindicazioni
Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti, elencati al paragrafo 6.1.
Gravidanza accertata o presunta ed in corso di allattamento.
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 ottenere livelli plasmatici efficaci di nifedipina).

4.4. avvertenze speciali e precauzioni di impiego
Per gli effetti della nifedipina sulle resistenze vascolari periferiche è richiesta cautela nei pazienti con pressione sanguigna molto bassa (ipotensione grave con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg) ed è necessario controllare attentamente la pressione arteriosa all'inizio della terapia e fino a quando non sia stata raggiunta la posologia di mantenimento. Per lo stesso motivo la nifedipina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia conclamata, 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 CORAL a pazienti con gravi stenosi pre-esistente del tratto gastrointestinale poiché possono possono insorgere dei sintomi ostruttivi.
Eccezionalmente è possibile 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.

CORAL non deve essere usato nei pazienti portatori di tasca di Kock (ileostoma dopo proctocolectomia). Nel corso di indagini radiologiche con contrasto di bario CORAL 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).

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

In corso di gravidanza (vedere paragrafo 4.3) in situazioni di emergenza ipertensiva, quali ad esempio l'eclampsia, il farmaco deve essere utilizzato sotto la responsabilità e lo stretto controllo del medico. Si raccomanda particolare cautela quando si somministri nifedipina in associazione a solfato di magnesio per via endovenosa, a causa di una possibile eccessiva caduta pressoria che può nuocere sia alla madre che al feto.
L'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).
Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa può rendersi necessario un accurato controllo della situazione pressoria e, nei casi gravi, una riduzione del dosaggio.

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 alterare 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.

La comparsa di edema periferico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia, rende necessaria la differenziazione degli edemi dovuti alla nifedipina da quelli conseguenti ad un peggioramento della funzionalità ventricolare sinistra.
Durante il trattamento di pazienti diabetici o a rischio diabetico, la glicemia deve essere accuratamente controllata; se compare iperglicemia la terapia deve essere sospesa.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla nifedipina

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale che del fegato. Tutti i farmaci che inibiscano o inducano questo sistema enzimatico possono quindi alterare l'effetto di primo passaggio (dopo somministrazione orale) o la clearance della nifedipina.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 come alcuni macrolidi inibiscano il metabolismo di altri farmaci mediato dal citocromo P450 3A4 per cui non si può escludere un potenziale incremento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito di somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

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

Inibitori delle proteasi anti-HIV (ad es. ritonavir)

Non è ancora stato condotto uno studio clinico per indagare la potenziale interazione tra la nifedipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV. È noto come farmaci di questa classe inibiscano il sistema del citocromo P450 3A4. Inoltre è stato dimostrato che essi inibiscono in vitro il metabolismo della nifedipina mediato dal citocromo P450 3A4. Quando 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 (ad es. ketoconazolo)

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

Fluoxetina

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

Nefazodone

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

Quinupristin / Dalfopristin

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Acido valproico

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

Cimetidina

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

Altri studi

Cisapride

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

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

La fenitoina induce il sistema del citocromo P450 3A4. La contemporanea somministrazione di fenitoina e nifedipina determina una riduzione della biodisponibilità e quindi dell'efficacia della nifedipina. Qualora i due farmaci vengano somministrati contemporaneamente, la risposta clinica alla nifedipina deve essere controllata e, se necessario, deve essere presa in considerazione l'aumento della sua dose. Analogamente, 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.

<u>Effetti della nifedipina su altri farmaci:</u>

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.

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

Digossina

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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, il dosaggio del glicoside deve essere ridotto sulla base dei livelli plasmatici di digossina.

Chinidina

In singoli casi durante la contemporanea somministrazione di nifedipina e chinidina sono stati osservati livelli ridotti di chinidina oppure, dopo sospensione di nifedipina, un netto aumento dei livelli plasmatici di chinidina.

Per questa ragione, qualora la nifedipina sia impiegata contemporaneamente o venga sospesa, si raccomanda di mantenere controllata la concentrazione plasmatica di chinidina e, se necessario, di aggiustarne il dosaggio. Da alcuni autori vengono segnalati aumenti delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina a seguito di somministrazione contemporanea dei due farmaci, mentre altri non hanno osservato variazioni nella farmacocinetica della nifedipina.

Perciò la pressione arteriosa deve essere attentamente controllata qualora la chinidina venga ad essere 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 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. fertilità, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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, prematurità e ritardo di crescita intrauterina. Non è chiaro se questi riscontri siano dovuti all'ipertensione stessa, al suo trattamento o ad uno specifico effetto del farmaco.
Allattamento
La nifedipina viene escreta nel latte materno, ma non è attualmente noto se il trattamento in corso nella madre possa condizionare nel lattante un'azione farmacologica. 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.
Nei casi di ripetuto insuccesso della fertilizzazione in vitro, non riconducibili ad altri motivi, i calcio-antagonisti come la nifedipina dovrebbero essere considerati come possibile causa.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Le reazioni al farmaco, che variano da individuo a individuo, possono compromettere la capacità di guidare o di usare macchinari. Ciò si riferisce 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%).

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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 (≥1/100- < 1/10); non comune (≥ 1/1.000-< 1/100) e raro (≥ 1/10.000- < 1/1.000).
Le reazioni avverse identificate solo durante la sorveglianza postmarketing sono riportate sotto "Non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).
.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie gastrointestinali	Costipazione	Dolori gastrointestinali e addominali, Nausea Dispepsia, Flatulenza Secchezza delle fauci, Diarrea	Iperplasia gengivale	Benzoari, 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		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 e condizioni relative alla sede di somministrazione	Senso di malessere, Astenia (stanchezza)	Dolore aspecifico, Brividi, Dolori alle estremità		

[1] potenzialmente pericoloso per la vita.

Sono stati, occasionalmente, segnalati anche: episodi di epatite, aumento della fosfatasi alcalina o LDH, pirosi gastrica, mal di gola, tosse, congestione nasale, 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili

4.9. Sovradosaggio

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
Per quanto riguarda il trattamento, hanno la priorità l'eliminazione della sostanza attiva e la stabilizzazione delle condizioni cardiovascolari.
Dopo 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, 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 sanguigna dovesse rivelarsi insufficiente dovranno essere somministrati anche dei vasocostrittori simpaticomimetici, quali la dopamina o la noradrenalina, il cui dosaggio dovrà essere determinato esclusivamente dal risultato ottenuto.
Infusioni di liquidi o plasma expanders andranno effettuate con cautela a causa del rischio di sovraccaricare il cuore.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: calcioantagonisti, derivati diidropiridinici,
codice ATC: C08CA05.
La nifedipina è un calcio-antagonista della classe delle 1,4 - diidropiridine. I calcio-antagonisti riducono il flusso intracellulare transmembrana 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

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

liscia vascolare delle coronarie e ne previene il vasospasmo. Il risultato finale consiste nell'aumento del flusso ematico post-stenotico e l'incremento d'apporto di ossigeno. Parallelamente a questo, la nifedipina riduce la richiesta di ossigeno 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 renale di sodio e acqua sia nell'uso a breve termine che in quello a lungo termine. L'effetto ipotensivo della nifedipina risulta particolarmente spiccato nei pazienti ipertesi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Lo sviluppo delle compresse con nifedipina in forma film-rivestita a rilascio modificato 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 modificato (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 acqua/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 avviene 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, CORAL compresse riesce a mantenere i livelli plasmatici terapeutici per 24 ore.
Principali parametri farmacocinetici di CORAL compresse:

	C max* ($Ng \cdot ml^{-1}$)	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%.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Metabolita principale: acido 2-idrossi-metil-5-metossi-carbonil-6-metil-4-(O-nitrofenil)-piridin-3-carbossilico; farmacologicamente inattivo; riscontrabile anche nell'urina dell'uomo dopo somministrazione per os.
Eliminazione: 70-80% per via renale, 15% nelle feci.
Escrezione urinaria: superiore al 90% nelle 24 ore.
Legame proteico del metabolita: circa 55%.
Distribuzione
La nifedipina risulta legata alle proteine plasmatiche (albumina) per il 95%. L'emivita di distribuzione dopo somministrazione endovenosa è compresa tra i 5 e 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.
Eliminazione
La nifedipina viene 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%).
L'emivita terminale di eliminazione risulta tra 1,7-3,4 ore per le formulazioni convenzionali, mentre per CORAL 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 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, mentre la clearance risulta ridotta nei pazienti con alterazioni della funzionalità epatica: nei casi severi può quindi rendersi necessaria una riduzione del dosaggio.

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 Letale$_{50}$ (DL$_{50}$) (mg/kg)	
	orale	endovenosa
Topo	494 (421-572)*	4,2 (3,8-4,6)*
Ratto	1022 (950-1087)*	15,5 (13,7-17,5)*
Coniglio	250-500	2,3
Gatto	circa 100	0,5-8
Cane	> 250	2-3

* Intervallo di confidenza 95%

Tossicità subacuta e subcronica
La somministrazione orale giornaliera 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).
Carcinogenicità
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 messo in evidenza la comparsa di effetti mutageni a carico della nifedipina.
Tossicologia della riproduzione
Vedere paragrafo "Gravidanza e allattamento"

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

CORAL 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato
Idrossipropilmetilcellulosa, Polivinilpirrolidone, Carbossimetilcellulosa, Magnesio stearato, Silice colloidale, Talco, Polietilenglicole 6000, Simeticone, Titanio biossido (E 171), Ferro ossido rosso (E 172).
CORAL 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato
Idrossipropilmetilcellulosa, Polivinilpirrolidone, Carbossimetilcellulosa, Magnesio stearato, Silice colloidale, Talco, Polietilenglicole 6000, Simeticone, Titanio biossido (E 171), Ferro ossido rosso (E 172).

6.2. Incompatibilità

Non note.

6.3. Periodo dialidità

3 anni.

6.4. precauzioni particolari per la conservazione

Il principio attivo fotosensibile è sostanzialmente protetto dalla luce all'interno ed al di fuori della confezione; si consiglia tuttavia di non esporre a lungo le compresse alla luce solare diretta.
La protezione dall'umidità è garantita solo all'interno della confezione; le compresse dovrebbero quindi essere estratte dall'astuccio solo immediatamente prima dell'uso.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Natura del contenitore
Astuccio di cartone litografato contenente blister opaco
Contenuto
14 compresse rivestite con film a rilascio modificato da 30 mg
14 compresse rivestite con film a rilascio modificato da 60 mg

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ITALIAN DEVICES SRL – Via Tiburtina, 1143 – 00156 Roma (RM)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

CORAL 30 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato 14 compresse: A.I.C. n. 024599045
CORAL 60 mg compresse rivestite con film a rilascio modificato 14 compresse : A.I.C. n. 024599058

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 18.06.1999
Rinnovo: 18.06.2009
Rinnovo Illimitato: 18.06.2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 06/12/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).