RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIFEDIPINA DOC 30 mg compresse rivestite a rilascio prolungato
NIFEDIPINA DOC 60 mg compresse rivestite a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

NIFEDIPINA DOC 30 mg compresse rivestite a rilascio prolungato
Ogni compressa rivestita a rilascio prolungato contiene 30 mg di nifedipina.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 15 mg.

NIFEDIPINA DOC 60 mg compresse rivestite a rilascio prolungato
Ogni compressa rivestita a rilascio prolungato contiene 60 mg di nifedipina.
Eccipiente con effetti noti: lattosio monoidrato 30 mg.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse rivestite a rilascio prolungato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

1. Trattamento della cardiopatia ischemica:
angina pectoris cronica stabile (angina da sforzo).
2. 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 e, nei casi gravi, anche una riduzione del dosaggio.
Salvo diversa prescrizione medica, valgono le seguenti direttive posologiche:

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

La dose può essere gradatamente aumentata, in accordo con le esigenze individuali dei pazienti, fino ad un dosaggio massimo di 120 mg somministrato una volta al giorno, al mattino.

2. Ipertensione arteriosa	1 cpr di nifedipina da 30 mg al giorno

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

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.

Modo di somministrazione
In genere, la compressa rivestita deve essere ingerita con un pò di liquido al mattino, indipendentemente dai pasti; 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 ed al di fuori della confezione.
Internamente alla confezione, le compresse sono anche protette dall'umidità e quindi devono essere estratte dalla confezione 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.
Shock cardiovascolare.
L'uso concomitante con rifampicina è controindicato 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 di impiego

Si raccomanda prudenza nei pazienti con pressione arteriosa molto bassa (grave ipotensione con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg), nei casi di manifesta insufficienza cardiaca ed in quelli di grave stenosi aortica.

La nifedipina non deve essere usata in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. La somministrazione di nifedipina deve essere limitata alle donne con grave ipertensione che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.6).

La nifedipina non è raccomandata per l'uso durante l'allattamento, perché è stato segnalato che viene escreta nel latte umano e gli effetti di assorbimento orale di piccole quantità di nifedipina non sono noti (vedere paragrafo 4.6).

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

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

Come per altri materiali non deformabili deve essere usata prudenza qualora si somministri nifedipina a rilascio prolungato a pazienti con grave stenosi del tratto gastrointestinale pre-esistente poiché potrebbero insorgere dei sintomi ostruttivi. Molto raramente possono formarsi dei bezoari, che possono richiedere la terapia chirurgica.

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

La nifedipina a rilascio prolungato non deve essere usata nei pazienti portatori di tasca di Kock (ileostomia dopo proctolectomia).

Nel corso di indagini ai raggi X con bario come mezzo di contrasto, nifedipina a rilascio prolungato può dare delle immagini falsamente positive (es. difetti di riempimento interpretabili come polipi).

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

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

I farmaci, che sono deboli o moderati inibitori del sistema del citocromo P450 3A4, che quindi possono portare ad un incremento delle concentrazioni plasmatiche 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 con 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 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.
Nifedipina non esercita comunque alcun effetto diabetogeno.

NIFEDIPINA DOC contiene lattosio monoidrato. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di altri farmaci sulla nifedipina

La nifedipina viene metabolizzata tramite il sistema del citocromo P450 3A4, localizzato sia a livello della mucosa intestinale sia del fegato. I farmaci che sono noti per inibire o indurre 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:

Rifampicina
La rifampicina induce fortemente il sistema del citocromo P450 3A4. In caso di somministrazione concomitante con rifampicina, la biodisponibilità della nifedipina viene sensibilmente ridotta e quindi la sua efficacia viene diminuita. L'impiego di nifedipina in associazione con rifampicina è quindi 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 sono stati condotti studi di interazione tra nifedipina ed antibiotici macrolidi.
È noto che alcuni antibiotici macrolidi inibiscono il metabolismo di altri farmaci mediato dal citocromo P450 3A4.
Non si può escludere pertanto un incremento della concentrazione plasmatica di nifedipina in caso 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 valutare la potenziale interazione tra la nifedipina e certi inibitori delle proteasi anti-HIV. È noto che i 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 in associazione con la nifedipina non può essere escluso un sostanziale incremento della concentrazione plasmatica di nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio ed ad una ridotta eliminazione (vedere paragrafo 4.4).

Antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo)
Non è stato ancora condotto uno studio formale per valutare la possibile interazione tra nifedipina e certi antimicotici azolici. È noto che i farmaci di questa classe inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4.
Quando tali farmaci vengono somministrati per via orale in associazione alla nifedipina non si può escludere un sostanziale incremento della biodisponibilità sistemica della nifedipina dovuto ad un ridotto metabolismo di primo passaggio (vedere paragrafo 4.4).

Fluoxetina
Non è ancora stato condotto uno studio clinico per valutare la potenziale interazione tra nifedipina e 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 della concentrazione plasmatica di nifedipina in caso di somministrazione contemporanea dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Nefazodone
Non è ancora stato condotto uno studio clinico per valutare la possibile interazione tra nifedipina e nefazodone. È noto che il nefazodone inibisce il metabolismo di altri farmaci, mediato dal citocromo P450 3A4. Pertanto, non si può escludere un incremento della concentrazione plasmatica di nifedipina, in caso di somministrazione concomitante dei due farmaci (vedere paragrafo 4.4).

Quinupristin/dalfopristin
La simultanea somministrazione di quinupristin/dalfopristin e nifedipina può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina (vedere paragrafo 4.4).

Acido valproico
Non sono stati condotti studi formali per valutare la potenziale interazione tra nifedipina e acido valproico. Dal momento che è stato dimostrato che l'acido valproico aumenta la concentrazione plasmatica della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso un processo di inibizione enzimatica, non si può escludere un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina, e quindi un aumento dell'efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Cimetidina
La cimetidina, per il suo effetto di inibizione sul sistema del citocromo P450 3A4, aumenta la concentrazione plasmatica di nifedipina e può potenziarne l'effetto antiipertensivo (vedere paragrafo 4.4).

Altri studi
Cisapride
La somministrazione contemporanea di cisapride e nifedipina può portare ad un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina.

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

La fenitoina induce il sistema del citocromo P450 3A4. In caso di somministrazione contemporanea di fenitoina e nifedipina, la biodisponibilità della nifedipina è ridotta e quindi l'efficacia risulta diminuita.

Quando i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, la risposta clinica alla nifedipina deve essere controllata e, se necessario, deve essere preso in considerazione un aumento della dose.

Se il dosaggio di nifedipina viene incrementato durante la somministrazione contemporanea dei due farmaci, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di nifedipina quando viene interrotto il trattamento con la fenitoina.

Non sono stati condotti studi formali per valutare la potenziale interazione tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbitale. Dal momento che è stato dimostrato che entrambi i farmaci riducono la concentrazione plasmatica della nimodipina, un calcio-antagonista strutturalmente simile, attraverso un processo di induzione enzimatica, non si può escludere una riduzione della concentrazione plasmatica di nifedipina, e quindi una riduzione dell'efficacia.

Effetti della nifedipina su altri farmaci

Antipertensivi

La nifedipina può aumentare 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.

Quando la nifedipina è somministrata in associazione ai β-bloccanti, il paziente deve essere accuratamente controllato poichè è noto che, in casi isolati, si può verificare un peggioramento dell'insufficienza cardiaca.

Digossina

La somministrazione contemporanea di nifedipina e digossina può portare ad una riduzione della clearance della digossina e di conseguenza ad un aumento della concentrazione plasmatica della digossina. A scopo precauzionale il paziente deve essere controllato per rilevare l'eventuale comparsa di sintomi da sovradosaggio di digossina e, se necessario, deve essere ridotto il dosaggio del glicoside (digossina) sulla base della sua concentrazione plasmatica.

Chinidina

In singoli casi, quando nifedipina e chinidina sono state somministrate in associazione, è stata osservata una riduzione della concentrazione plasmatica di chinidina oppure, dopo sospensione di nifedipina, è stato osservato un netto aumento della concentrazione plasmatica di chinidina. Per questa ragione, quando la nifedipina viene somministrata in associazione o viene sospesa, si raccomanda di mantenere controllata la concentrazione plasmatica di chinidina e, se necessario, di aggiustarne il dosaggio.

Alcuni autori segnalano un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina in caso 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

È stato dimostrato che il tacrolimus viene metabolizzato attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. Dati di recente pubblicazione indicano che, in singoli casi, il dosaggio di tacrolimus può essere ridotto quando esso sia somministrato in associazione alla nifedipina.

In caso di somministrazione contemporanea dei due medicinali la concentrazione plasmatica di tacrolimus deve essere controllata e, se necessario, deve essere presa in considerazione 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 nifedipina e succo di pompelmo porta ad un aumento della concentrazione plasmatica di nifedipina e ne prolunga l'azione a causa di un ridotto metabolismo di primo passaggio o di 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 per almeno 3 giorni dall'ultima assunzione di succo di pompelmo.

Pertanto, il consumo di pompelmo/succo di pompelmo dev'essere evitato durante il trattamento con nifedipina.

Interazioni di altro genere

La valutazione dei valori urinari dell'acido vanilil-mandelico effettuata con il metodo spettrofotometrico, in presenza di nifedipina, può evidenziare falsi incrementi dell'acido stesso.

Tali valori non vengono, invece, modificati utilizzando il metodo HPLC.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La nifedipina non deve essere usata in gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna richiedano il trattamento con nifedipina. La somministrazione di nifedipina deve essere limitata alle donne con grave ipertensione che non rispondono alla terapia standard (vedere paragrafo 4.4).

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

È stato osservato edema polmonare acuto con la somministrazione di farmaci calcio-antagonisti, tra cui nifedipina, come agenti tocolitici durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.8), soprattutto in casi di gravidanza multipla (gemellare o plurigemellare), per via endovenosa e/o in associazione a beta-2 agonisti.

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

Negli studi condotti sugli animali è stato dimostrato che la nifedipina è in grado di provocare embriotossicità, fetotossicità e teratogenicità.

La nifedipina si è dimostrata in grado di provocare effetti teratogeni nel ratto e nel coniglio, comprese le anomalie digitali. Tali anomalie sono, verosimilmente, il risultato della compromissione del flusso ematico uterino. La somministrazione del principio attivo ha comportato una varietà di effetti tossici a carico dell'embrione, della placenta e del feto come scarso sviluppo fetale (ratto, topo, coniglio), ridotte dimensioni placentari ed ipotrofia dei villi coriali (scimmia), morte degli embrioni e dei feti (ratto, topo, coniglio) e prolungamento della gestazione/ridotta sopravvivenza neonatale (ratto; non valutati in altre specie). Tutti i dosaggi associati ad effetti teratogeni, embriotossici e fetotossici erano tossici per l'organismo materno e, comunque, risultavano di molte volte superiori la posologia massima indicata per l'impiego umano.

Dall'evidenza clinica disponibile non è stato identificato uno specifico rischio prenatale. Sono comunque stati segnalati un aumento di asfissia perinatale, parto cesareo ed anche prematurità e ritardo della crescita intrauterina. Non è chiaro se queste segnalazioni siano dovute all'ipertensione latente, al suo trattamento o ad un'azione specifica del farmaco.

Allattamento

La nifedipina viene escreta nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte è paragonabile alla concentrazione plasmatica della madre.

Per le formulazioni a rilascio immediato, si suggerisce di allattare o prelevare latte 3 o 4 ore dopo la 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 in corrispondenza della parte apicale dello spermatozoo, con possibile alterazione funzionale dello sperma.

Nei casi di ripetuto insuccesso di fecondazione *in vitro*, non riconducibili ad altri motivi, i calcio-antagonisti come la nifedipina devono essere considerati come possibile causa.

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

Le reazioni al farmaco, che variano in intensità da individuo ad individuo, possono compromettere la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. 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 (ADRs) 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 (≥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 post-marketing e per le quali non è stato possibile definire la frequenza, sono riportate come frequenza "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. edema laringeo[1])	Prurito, orticaria, eruzione cutanea	Reazione anafilattica/ anafilattoide
Disturbi psichiatrici		Reazioni ansiose, 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, vasodilatazione	Ipotensione, sincope		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		Epistassi, congestione nasale		Dispnea, edema polmonare[2]
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 epatobiliari		Incremento transitorio degli enzimi epatici		Ittero
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eritema		Necrolisi epidermica tossica, 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		

[1] può mettere in pericolo la vita del paziente.
[2] sono stati segnalati casi nell'impiego come farmaco tocolitico in gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

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

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 all'indirizzo https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

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

Trattamento del sovradosaggio

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

Dopo l'ingestione orale è indicata 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 NIFEDIPINA DOC, 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. 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 trans-membrana degli ioni calcio attraverso i canali lenti del calcio. La nifedipina è particolarmente attiva sulle cellule miocardiche e sulle cellule muscolari lisce delle arterie coronarie e dei vasi di resistenza periferici. A livello cardiaco, la nifedipina dilata le arterie coronarie, in particolar modo i vasi di conduttanza di grosso calibro, perfino nei segmenti normali di aree stenotiche. Inoltre, la nifedipina riduce il tono della muscolatura liscia vascolare delle coronarie e ne previene il vasospasmo.

Il risultato finale consiste nell'aumento del flusso ematico post-stenotico e l'incremento d'apporto di ossigeno. Parallelamente a questo, la nifedipina riduce la richiesta di O_2 diminuendo la resistenza periferica (post-carico). Nell'impiego a lungo termine, la nifedipina si è dimostrata, anche, in grado di prevenire lo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche a carico delle arterie coronarie.

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

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

Assorbimento

Le compresse di NIFEDIPINA DOC sono formulate in modo tale da poter rendere disponibile la nifedipina con un rapporto approssimativamente costante nel corso delle 24 ore.

La nifedipina subisce un intenso metabolismo di I passaggio a carico del fegato dopo somministrazione orale; questo si traduce in biodisponibilità compresa tra 50-77%.

A seguito di somministrazione multipla protratta, la concentrazione plasmatica si mantiene relativamente costante intorno al plateau, esibendo delle minime fluttuazioni nell'arco delle 24 ore d'intervallo tra le dosi (C_{min} 18.33 ng/ml, C_{max} 59.30 ng/ml).

I valori di C_{max} e t_{max} sono rispettivamente per NIFEDIPINA DOC 60 mg 59.30 ng/ml e 5.46h e l'AUC allo stato stazionario, calcolata nelle 24 ore, è di 1194.04 ng●h/ml.

Dopo somministrazione singola di NIFEDIPINA DOC 30 mg i valori di AUC_{o-t}, C_{max}, t_{max} sono stati di 319.70 ng●h/ml, 16.19 ng/ml e 16.42 h rispettivamente.

Studi condotti su NIFEDIPINA DOC 60 mg per valutare l'effetto del cibo hanno dimostrato che i valori di C_{max} ed AUC_{o-t} aumentano quando il farmaco è somministrato assieme a concomitante assunzione di cibo ad alto contenuto lipidico.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

L'ossidazione iniziale nel fegato è a carico del sistema del citocromo P-450. L'analogo nitropiridinico, uno dei metaboliti non farmacologicamente attivi maggiormente presenti in circolo, viene ritrovato in concentrazione vicina a quella del farmaco dopo assunzione orale, ma non endovenosa.

Eliminazione

Nell'uomo la nifedipina ha un'emivita di 2 ore; viene eliminata per via renale come metaboliti (il farmaco immodificato non viene praticamente ritrovato).

Pazienti affetti da cirrosi mostrano un'eliminazione sistemica inferiore ed una biodisponibilità superiore in paragone a soggetti sani.

L'insufficienza renale non altera in maniera sostanziale il profilo farmacocinetico della nifedipina.

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:

	DL_{50} (mg/kg) orale	endovenosa
Topo	494 (421 – 572)	4,2 (3,8 – 4,6) *
Ratto	1.022 (950 – 1.087) *	15,5 (13,7 – 17,5) *
Coniglio	250 – 500	2 – 3
Gatto	circa 100	0,5 – 8
Cane	maggiore di 250	2 - 3

* livello di confidenza al 95%

Tossicità subacuta e subcronica

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

Tossicità cronica

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

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 messa in evidenza la comparsa di effetti mutageni a carico della nifedipina.

Tossicologia della riproduzione

Confrontare paragrafo "Gravidanza e allattamento".

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Povidone, Talco, Ipromellosa, Carbomer 974P, Silice colloidale anidra, Magnesio stearato, Lattosio monoidrato, Ossido ferrico (E172), Titanio diossido (E171), Macrogol 4000, Polimetacrilato (Eudragit "E").

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

La sostanza fotosensibile contenuta nella compressa è sostanzialmente protetta dalla luce all'interno ed al di fuori della confezione. Si consiglia tuttavia di non esporre a lungo le compresse alla luce solare diretta.

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni confezione da 14 compresse contiene due blister in PVC/PVDC-Al da 7 compresse.

Ogni confezione da 28 compresse contiene quattro blister in PVC/PVDC-Al da 7 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione
Nessuna istruzione particolare.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO
DOC Generici S.r.l.
Via Turati, 40
20121 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL' IMMISSIONE IN COMMERCIO
NIFEDIPINA DOC 30 mg compresse rivestite a rilascio prolungato - 14 compresse - AIC n. 036395022
NIFEDIPINA DOC 30 mg compresse rivestite a rilascio prolungato - 28 compresse - AIC n. 036395034
NIFEDIPINA DOC 60 mg compresse rivestite a rilascio prolungato - 14 compresse - AIC n. 036395010
NIFEDIPINA DOC 60 mg compresse rivestite a rilascio prolungato - 28 compresse - AIC n. 036395046

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE
Data della prima autorizzazione: Gennaio 2006.
Data del rinnovo più recente: Febbraio 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO
Aprile 2022