

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

(riassunto del foglietto illustrativo a cura della Farmacia Internazionale- per l'uso interno della Farmacia)

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

**Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce**

Gocce orali, soluzione

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml di soluzione orale (equivalente a 20 gocce) contiene 20 mg di nifedipina.

Per un elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Gocce orali, soluzione

Soluzione oleosa gialla.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Ambiti di applicazione

- angina pectoris cronica stabile (angina da sforzo) – angina pectoris vasospastica (angina di Prinzmetal, angina variante) - ipertensione essenziale - emergenza ipertensiva

*Un avviso:*

Nei pazienti con ipertensione essenziale (non correlata all'organo) o angina pectoris cronica che sono stati trattati con nifedipina in forme di dosaggio a rilascio immediato (una di queste è Nifedipin-ratiopharm 20 mg/ml gocce), vi è evidenza di un effetto dose-dipendente aumento del sistema di complicanze cardiovascolari (es. infarto del miocardio) e aumento della mortalità. Pertanto, la nifedipina deve essere utilizzata in queste due malattie solo se non sono indicati altri farmaci.

### 4.2 Dosaggio e modo di somministrazione

#### Posologia

Il trattamento deve essere individualizzato per quanto possibile in base alla gravità della malattia e alla risposta del paziente.

A seconda del quadro clinico in questione, la dose raccomandata deve essere raggiunta gradualmente.

I pazienti con grave malattia cerebrovascolare devono essere trattati con una dose bassa.

Salvo diversa prescrizione, le seguenti informazioni sul dosaggio si applicano agli adulti:

*Angina pectoris cronica stabile* 10-20 mg

di nifedipina 3 volte al giorno.

La dose massima giornaliera è di 60 mg di nifedipina.

*Angina pectoris vasospastica (angina di Prinzmetal, angina variante)*

10-20 mg di nifedipina 3 volte al giorno.

La dose massima giornaliera è di 60 mg di nifedipina.

*Ipertensione essenziale*

nifedipina 10-20 mg 3 volte al giorno.

La dose massima giornaliera è di 60 mg di nifedipina.

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

## *Emergenza ipertensiva*

10 mg di nifedipina per via orale.

Se l'effetto è assente o insufficiente, può essere somministrata un'altra dose di 10 mg di nifedipina non prima di circa 30 minuti. Con intervalli di assunzione più brevi e/ o dosi più elevate, possono verificarsi pericolose riduzioni della pressione sanguigna.

Se vengono somministrati contemporaneamente farmaci che inibiscono o inducono il sistema del citocromo P450 3A4, può essere necessario aggiustare la dose di nifedipina o, se necessario, interrompere del tutto l'uso di nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

Informazioni aggiuntive su popolazioni specifiche

## *Bambini e adolescenti*

L'uso della nifedipina non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto dei 18 anni di età. L'efficacia e la sicurezza della nifedipina nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni di età non sono state studiate. Dati attualmente disponibili sull'uso della nifedipina nell'ipertensione sono discussi nella Sezione 5.1. descritto.

## *Pazienti anziani*

La farmacocinetica della nifedipina è alterata negli anziani, tanto che possono essere necessarie dosi di mantenimento di nifedipina inferiori rispetto ai pazienti più giovani.

## *Pazienti con compromissione epatica*

I pazienti con compromissione epatica devono essere attentamente monitorati; se necessario, può essere necessaria una riduzione della dose nei casi più gravi.

## *Pazienti con compromissione renale*

Sulla base dei dati di farmacocinetica, non è necessario alcun aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

## Come assumere Nifedipina

La nifedipina va assunta dopo i pasti con sufficiente liquido (es. 1 bicchiere d'acqua), preferibilmente al mattino, a mezzogiorno e alla sera, possibilmente alla stessa ora.

La nifedipina non deve essere assunta con succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

L'assunzione simultanea di cibo può portare a un assorbimento ritardato ma non ridotto.

Se forme di dosaggio a rilascio immediato come B. Nifedipina ratiopharm 20 mg/ml, si utilizzano dosi singole da 20 mg, si deve osservare un intervallo di almeno 2 ore tra le dosi.

L'interruzione della nifedipina, specialmente ad alte dosi, deve essere effettuata gradualmente.

Il medico curante determina la durata del trattamento.

A causa della fotosensibilità del principio attivo nifedipina, la soluzione deve essere assunta immediatamente dopo averla estratta dal flacone.

## 4.3 Controindicazioni

La nifedipina non deve essere assunta se:

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Shock cardiovascolare
- stenosi aortica di alto grado
- angina pectoris instabile
- infarto
- miocardico acuto (entro le prime 4 settimane)
- uso concomitante con rifampicina (vedere paragrafo 4.5)

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

## 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Un controllo medico particolarmente attento è richiesto in caso di:

grave ipotensione con pressione sistolica inferiore a 90 mmHg - insufficienza cardiaca congestizia

pazienti in dialisi con ipertensione maligna e ipovolemia (può verificarsi un marcato calo della pressione arteriosa dovuto alla vasodilatazione)

Gravidanza e allattamento (vedere paragrafo 4.6)

L'ingestione di forme di dosaggio di nifedipina a rilascio immediato può provocare un eccessivo calo della pressione sanguigna con tachicardia riflessa, che può portare a complicanze cardiovascolari.

Occasionalmente possono verificarsi attacchi di angina pectoris, in particolare all'inizio del trattamento, o un aumento della frequenza, della durata e della gravità degli attacchi in pazienti con angina pectoris preesistente.

Molto raramente sono stati segnalati infarti del miocardio.

La nifedipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. Pertanto, i farmaci noti per influenzare questo sistema enzimatico possono alterare il metabolismo di primo passaggio o l'eliminazione della nifedipina (vedere paragrafo 4.5).

I livelli plasmatici di nifedipina possono ad es. B. essere aumentato dai seguenti farmaci, noti per essere inibitori di questo sistema enzimatico:

- Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)
- Medicinali anti-HIV, inibitori della proteasi (ad es. ritonavir)
- Antimicotici vom Imidazole-Type (es. B. Ketoconazole)
- Antidepressivi: nefazodone e fluoxetina
- quinupristin / dalfopristin
- acido valproico
- Cimetidina

Se la nifedipina viene usata in concomitanza con uno qualsiasi di questi medicinali, la pressione arteriosa deve essere monitorata e, se necessario, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di nifedipina.

Per l'uso in popolazioni speciali, vedere paragrafi 4.2 e 4.6.

## 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

### Farmaci che influenzano la nifedipina:

la nifedipina viene metabolizzata attraverso il sistema del citocromo P450 3A4. Pertanto, l'uso concomitante di medicinali che inducono o inibiscono questo sistema può, in linea di principio, portare a interazioni di questi medicinali con la nifedipina.

Sia l'entità che la durata delle interazioni devono essere considerate quando la nifedipina deve essere somministrata in concomitanza con i medicinali elencati di seguito.

### Medicinali che inibiscono il sistema del citocromo P450 3A4:

Quando la nifedipina è somministrata in concomitanza con le sostanze elencate di seguito, note per essere inibitori deboli o moderati di questo sistema enzimatico, la pressione arteriosa deve essere monitorata e la dose di nifedipina deve essere aggiustata o ridotta se necessario (vedere la sezione 4.4):

- Makrolid-Antibiotika (z. B. Erythromycin)
- Fluoxetina
- Nefazodonte
- Medicinali anti-HIV, inibitori della proteasi (ad es. ritonavir)
- Antimicotici vom Imidazole-Type (es. B. Ketoconazole)
- Antidepressivi triciclici, vasodilatatori
- Quinupristin / Dalfopristin
- Acido valproico
- Cimetidina
  
- Cisapride

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

## **Farmaci che inducono il sistema del citocromo P450 3A4:**

Antiepilettico (z. B. Fenobarbitale, Fenitoina, Carbamazepina)

L'uso concomitante di fenitoina e nifedipina riduce la biodisponibilità della nifedipina e quindi ne indebolisce l'efficacia. Se entrambe le preparazioni sono utilizzate in concomitanza, la risposta clinica alla nifedipina deve essere monitorata e, se necessario, deve essere preso in considerazione un aumento della dose di nifedipina.

Può essere necessario un aggiustamento della dose dopo l'interruzione della terapia con fenitoina.

Non sono stati eseguiti studi formali che indagassero le possibili interazioni tra nifedipina e carbamazepina o fenobarbital.

Tuttavia, sulla base dell'esperienza con il calcioantagonista strutturalmente simile nimodipina, non si può escludere che l'uso simultaneo di carbamazepina o fenobarbital, a causa del loro effetto di induzione enzimatica, possa portare a concentrazioni plasmatiche ridotte e quindi a un effetto indebolito della nifedipina.

Rifampicina

~~A causa del suo effetto di induzione enzimatica~~, la rifampicina accelera il metabolismo della nifedipina. La rifampicina non deve essere usata in concomitanza con nifedipina poiché non vengono raggiunti livelli plasmatici efficaci di nifedipina (vedere paragrafo 4.3).

## **Effetti della nifedipina su altri medicinali:**

Medicinali per abbassare la pressione sanguigna

L'effetto ipotensivo degli antipertensivi somministrati in concomitanza può essere aumentato dalla nifedipina, ad es. per esempio.:

- Diuretici
- beta-bloccanti
- ACE-inibitori
- antagonisti del recettore dell'angiotensina (AT1)
- altri bloccanti dei canali del calcio
- Bloccanti dei recettori alfa
- Inibitori della PDE5
- Alfa-metildopa

L'insorgenza o il peggioramento dell'insufficienza cardiaca è stato occasionalmente osservato durante il trattamento concomitante con beta-bloccanti. I pazienti devono pertanto essere attentamente monitorati.

Digossina, teofillina La

nifedipina può aumentare i livelli plasmatici di digossina e teofillina. Il paziente deve essere monitorato per i sintomi di sovradosaggio di digossina e devono essere controllati i livelli plasmatici. Se necessario, la dose di glicoside deve essere ridotta.

Vincristina

La nifedipina riduce l'eliminazione della vincristina, che può aumentare gli effetti collaterali della vincristina. Pertanto deve essere presa in considerazione una riduzione della dose di vincristina.

Cefalosporine

Livelli plasmatici elevati di cefalosporine sono stati osservati con la somministrazione concomitante di cefalosporine (ad es. cefixima) e nifedipina.

Chinidina

~~In singoli casi~~, la nifedipina provoca una diminuzione del livello plasmatico di chinidina o l'interruzione della nifedipina provoca un aumento significativo del livello plasmatico di chinidina, pertanto nella terapia combinata si raccomanda il monitoraggio del livello plasmatico di chinidina. In altri casi è stato riportato un aumento delle concentrazioni plasmatiche di nifedipina dovuto alla chinidina. Quando i due farmaci vengono usati in concomitanza, si raccomanda pertanto di monitorare attentamente la pressione arteriosa e, se necessario, ridurre la dose di nifedipina.

Tacrolimus

L'uso concomitante di tacrolimus e nifedipina può portare ad un aumento dei livelli plasmatici di tacrolimus, per cui la dose di tacrolimus deve essere ridotta in singoli casi. Si raccomanda un monitoraggio regolare dei livelli plasmatici di tacrolimus.

## **Altri tipi di interazioni:**

La determinazione spettrometrica dell'acido vanillinmandelico nelle urine può portare a valori falsamente elevati sotto la nifedipina; la determinazione da parte di L'HPLC rimane inalterato.

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

## **Interazioni con cibi e bevande:**

Succo di pompelmo Il succo di pompelmo inibisce il sistema del citocromo P450 3A4. I livelli ematici di nifedipina possono essere aumentati e la durata d'azione prolungata a causa del ridotto metabolismo di primo passaggio e dell'eliminazione più lenta, che possono aumentare l'effetto antipertensivo. Questo effetto dura per almeno 3 giorni dopo l'ultima ingestione di succo di pompelmo. Pertanto, il consumo di pompelmo o succo di pompelmo deve essere evitato in relazione al trattamento con nifedipina (vedere paragrafo 4.2).

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### **Gravidanza**

Non vi è esperienza da studi clinici adeguati e controllati con donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno indicato effetti embriotossici, placentotossici e fetotossici a seguito dell'esposizione alla nifedipina durante o dopo l'organogenesi (vedere paragrafo 5.3).

Nessun rischio prenatale specifico può essere identificato dall'esperienza clinica, sebbene sia stato riportato un aumento dei casi di asfissia perinatale, parto cesareo, prematurità e ritardo della crescita intrauterina. Non è chiaro se queste osservazioni siano dovute all'ipertensione sottostante, al suo trattamento o a un effetto specifico del farmaco.

Lo stato attuale delle conoscenze non consente di escludere gli effetti dannosi dei farmaci sul nascituro e sul lattante. Pertanto, la nifedipina non deve essere utilizzata durante la gravidanza a meno che le condizioni cliniche della donna non richiedano il trattamento con nifedipina. Qualsiasi uso di nifedipina durante la gravidanza deve essere effettuato solo dopo un'attenta valutazione del rischio/beneficio individuale e deve essere preso in considerazione solo se tutte le altre opzioni di trattamento sono inadatte o si sono dimostrate inefficaci.

Quando la nifedipina viene somministrata in concomitanza con solfato di magnesio per via endovenosa, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata poiché può verificarsi un calo eccessivo della pressione arteriosa che è dannoso sia per la madre che per il feto.

È stato osservato edema polmonare acuto con l'uso di calcioantagonisti, inclusa la nifedipina, come tocolitici durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.8), in particolare nelle gravidanze multiple (gemelli o più), con somministrazione endovenosa e/o uso concomitante di beta-2 agonisti.

### **Allattamento**

La nifedipina non deve essere usata durante l'allattamento poiché la nifedipina passa nel latte materno. La concentrazione di nifedipina nel latte materno è approssimativamente paragonabile alla concentrazione sierica materna. Per le formulazioni a rilascio immediato, si raccomanda di ritardare l'allattamento al seno di 3-4 ore dopo l'assunzione del farmaco per ridurre al minimo l'esposizione infantile alla nifedipina. L'interruzione dell'allattamento al seno è raccomandata per le formulazioni a rilascio ritardato del principio attivo.

### **Fertilizzazione in vitro**

In casi isolati di fecondazione in vitro, i calcio-antagonisti come la nifedipina sono stati associati a cambiamenti biochimici reversibili nella regione della testa degli spermatozoi che possono portare a compromissione della funzione degli spermatozoi. Nei casi in cui ripetute fecondazioni in vitro hanno avuto esito negativo senza che sia stata trovata un'altra spiegazione, i calcioantagonisti come la nifedipina devono essere considerati una possibile causa.

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

Il trattamento con questo farmaco richiede un controllo medico regolare. A causa delle diverse reazioni che si verificano individualmente, la capacità di reazione può essere modificata a tal punto da compromettere la capacità di partecipare attivamente al traffico stradale, di utilizzare macchine o di lavorare senza una posizione sicura. Ciò si applica in misura maggiore all'inizio del trattamento, quando la dose viene aumentata e quando viene modificata la preparazione e in combinazione con l'alcol.

# Nifedipina ratiopharm® 20 mg/ml gocce

## 4.8 Reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse al farmaco segnalate con nifedipina è riassunta nella tabella sottostante. All'interno di ciascuna classe di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità. La frequenza è definita come segue: molto comune (<1/10), comune (<1/100, < 1/10), non comune (1/1.000, < 1/100), raro (1/10.000 < 1/1.000), molto raro (< 1/10.000) e non noto (non può essere stimato sulla base dei dati disponibili).						
<b>classe sistemica organica (MedDRA)</b>	<b>Molto spesso</b>	Frequentemente	<b>Di tanto in tanto</b>	Raramente	<b>Molto rara</b>	<b>Non conosciuto</b>
<b>malattie di sangue e del sistema linfatico</b>				Leucopenia Anemie Trombopenia trombocitopenico Porpora Orticaria	Agranulozytose	Anaphylaktische / anaphylaktoide reazioni
<b>malattie di sistema immunitario</b>			Allergico reazioni Edema allergico			
			/angioedema (incluso laringoide)			
			Prurito Esantema			
<b>Psichiatrico malattie metabolico e disturbi nutrizionali</b>			reazioni di paura disordini del sonno	Iperglicemia		
<b>malattie di sistema nervoso</b>	mal di testa vertigini	sonnolenza sentirsi debole	emicrania Tremore Par-/Disestesie			Ipostesia
			Sonnolenza/ fatica nervosismo			
<b>malattie degli occhi</b>			disturbi visivi			dolore all'occhio
<b>malattie cardiache</b>		palpitazioni	Tachicardia dolore		infarto miocardico 2	
<b>malattie vascolari</b>	edema periferico	Vasodilatazione (z. B. A filo)	Brustraum (angina pectoris) <sup>2</sup> ipotensione Sincope			
<b>malattie di vie aeree, del sistema circolatorio e del sistema respiratorio</b>			epistassi Naso chiuso Dispnea			edema polmonare <sup>3</sup>
<b>malattie del tratto gastroenterico</b>		stipsi	Gastrointestinale <sup>4</sup>	Iperplasia gengivale		Vomito
		Nausea	dolore e mal di stomaco Dispepsia flatulenza	Anoressia gonfiore ruttare		Esofagite

bocca asciutta

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

malattie di pelle e des tessuto sottocutaneo		Eritromelalgia, in particolare anche iniziare il Trattamento Sudore	Eritema	Allergico fotosensibilità Porpora palpabile	Esfoliante Dermatite	tossico epidermico Necrolisi
muscolo scheletrico, tessuto connettivo e malattie ossee  malattie di reni e vie urinarie			crampi muscolari gonfio articolazioni mialgia  Poliuria Disuria A insufficienza renale			Artralgia
			temporaneo deterioramento IL funzione renale possibile.			
malattie di organi riproduttivi e ghiandola mammaria			erettile Disfunzione	Ginecomastia che si verifica dopo l'arresto  La nifedipina è reversibile		

**Generale  
malattie e  
reclami su**

**sito di somministrazione**

Generale  
malessere

aspecifico  
Dolori  
brividi

1 = può portare a decorso pericoloso per la vita

2 = Occasionalmente possono verificarsi attacchi di angina pectoris, in particolare all'inizio del trattamento, o in pazienti con angina pectoris esistente, un aumento della durata e gravità delle crisi.

Il verificarsi di un attacco di cuore è stato descritto in casi isolati.

3 = i casi segnalati per l'uso come tocolitico durante la gravidanza (vedere paragrafo 4.6)

Nei pazienti in dialisi con ipertensione maligna e ipovolemia, può verificarsi un calo significativo della pressione arteriosa a causa della vasodilatazione.

Segnalazione di sospette reazioni avverse

La segnalazione di sospette reazioni avverse dopo l'autorizzazione del medicinale è importante. Consente il monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Gli operatori sanitari sono invitati a segnalare eventuali effetti collaterali sospetti all'Istituto federale per i farmaci e i dispositivi medici, dipartimento di farmacovigilanza, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, sito web: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de).

## 4.9 Sovradosaggio

*Sintomi di intossicazione*

In caso di intossicazione grave con nifedipina si osservano i seguenti sintomi:

annebbiamento della coscienza fino al coma, abbassamento della pressione arteriosa, tachicardia/bradicardia, aritmie cardiache, iperglicemia, acidosi metabolica, ipossia, shock cardiogeno con edema polmonare.

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

## Trattamento delle intossicazioni

Dal punto di vista terapeutico, l'eliminazione delle tossine e il ripristino di condizioni cardiovascolari stabili sono in primo piano.

Dopo ingestione orale, è indicata una lavanda gastrica estesa, possibilmente in combinazione con una lavanda intestinale.

In particolare nel caso di avvelenamento con preparati a lento rilascio, l'obiettivo dovrebbe essere quello di eliminare la sostanza il più completamente possibile, anche dall'intestino tenue, per evitare il riassorbimento altrimenti inevitabile della sostanza attiva.

Quando si somministrano lassativi, tuttavia, si deve tener conto dell'inibizione dei muscoli intestinali fino all'atonía intestinale sotto i calcioantagonisti. La nifedipina non è dializzabile; tuttavia, si raccomanda la plasmateresi (elevato legame con le proteine plasmatiche, volume di distribuzione relativamente ridotto).

Le aritmie cardiache bradicardiche sono trattate sintomaticamente con atropina e/o  $\gamma$ -simpaticomimetici. In caso di aritmie cardiache bradicardiche minacciose, è necessaria una terapia temporanea con pacemaker.

L'ipotensione dovuta a shock cardiogeno e vasodilatazione arteriosa viene trattata con calcio (1-2 g di gluconato di calcio per via endovenosa), dopamina (fino a 25  $\mu$ g per kg di peso corporeo al minuto), dobutamina (fino a 15  $\mu$ g per kg di peso corporeo al minuto), trattati con adrenalina o norepinefrina. Il dosaggio di questi farmaci si basa esclusivamente sull'effetto ottenuto. Il livello sierico di calcio dovrebbe essere da molto normale a leggermente elevato.

L'apporto aggiuntivo di liquidi e volume deve essere cauto e, a causa dell'imminente sovraccarico cardiaco, sotto controllo emodinamico.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Calcio antagonisti, derivato 1,4-diidropiridinico

Codice ATC: C08CA05

La nifedipina è un calcioantagonista di tipo 1,4-diidropiridinico. Gli antagonisti del calcio inibiscono l'afflusso di ioni calcio attraverso il canale lento del calcio nella cellula. La nifedipina agisce principalmente sulle cellule muscolari lisce delle arterie coronarie e sui vasi di resistenza periferica.

Questo effetto si traduce in vasodilatazione. A dosi terapeutiche, la nifedipina non ha praticamente alcun effetto diretto sul miocardio.

Nel cuore, la nifedipina espande principalmente le grandi arterie coronarie riducendo il tono muscolare, che può migliorare il flusso sanguigno. La resistenza periferica viene abbassata.

All'inizio del trattamento con il calcio-antagonista può verificarsi un aumento riflesso della frequenza cardiaca e della gittata cardiaca. Tuttavia, questo aumento non è abbastanza pronunciato da compensare la vasodilatazione.

Con il trattamento a lungo termine con nifedipina, la gittata cardiaca inizialmente aumentata ritorna al basale. Un calo particolarmente evidente della pressione arteriosa dopo la nifedipina può essere osservato nei pazienti ipertesi.

#### Popolazione pediatrica

Esistono informazioni limitate sulla nifedipina in varie formulazioni e dosi per l'ipertensione acuta e cronica rispetto ad altri agenti antipertensivi. Sono stati dimostrati effetti antipertensivi della nifedipina, ma non sono state stabilite raccomandazioni sul dosaggio, dati sulla sicurezza a lungo termine ed effetti cardiovascolari.

Le forme di dosaggio pediatriche sono assenti.

### 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il principio attivo nifedipina è quasi completamente assorbito dopo somministrazione orale a stomaco vuoto. La nifedipina subisce un effetto di primo passaggio nel fegato tale che la disponibilità sistemica di nifedipina orale a rilascio immediato è del 50-70%. Plasma massimo o

Le concentrazioni sieriche vengono raggiunte dopo circa 15 minuti quando viene somministrata una soluzione contenente nifedipina, e dopo 30-85 minuti quando vengono somministrate altre preparazioni a rilascio immediato.

La nifedipina è legata per il 95-98% alle proteine plasmatiche (albumina). Per la nifedipina è stato riscontrato un volume medio di distribuzione  $V$  di 0,77-1,12 l/kg.  
ss

La nifedipina è quasi completamente metabolizzata nel fegato (elevato "effetto di primo passaggio"), principalmente attraverso processi ossidativi. Questi metaboliti non mostrano alcuna attività farmacodinamica. Né la sostanza immodificata né il metabolita M-1 vengono eliminati in misura significativa dai reni (< 0,1% della dose). I metaboliti polari M-2 e M-3 si trovano nelle urine (parzialmente in forma coniugata) a circa il 50% della dose, con la maggior parte escreta entro 24 ore. Il resto viene escreto nelle feci.

L'emivita di eliminazione è di 1,7-3,4 ore (preparazione a rilascio prolungato).

Non è stato descritto un accumulo della sostanza durante la terapia a lungo termine al dosaggio abituale.

In caso di compromissione della funzionalità epatica, vi è un aumento significativo dell'emivita di eliminazione e una riduzione della clearance totale. Potrebbe essere necessaria una riduzione della dose.



# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità acuta, tossicità a dosi ripetute, potenziale mutageno e cancerogeno.

Gli studi *in vivo* e *in vitro* sulla mutagenicità sono risultati negativi, cosicché un effetto mutageno nell'uomo può essere escluso con sufficiente certezza.

Uno studio a lungo termine (2 anni) nei ratti non ha fornito alcuna evidenza di effetti cancerogeni della nifedipina.

Studi sperimentali hanno evidenziato effetti teratogeni in 3 specie animali (ratto, coniglio, topo), tra cui anomalie digitali, malformazioni degli arti, palatoschisi, schisi dello sterno e malformazioni costali. Le anomalie digitali e le malformazioni degli arti possono essere dovute a una ridotta perfusione uterina; tuttavia, si sono verificati anche in animali che hanno ricevuto nifedipina solo dopo l'organogenesi.

Vari effetti embriotossici, placentotossici e fetotossici si sono verificati in seguito alla somministrazione di nifedipina, inclusi feti rachitici in ratti, topi e conigli, placenti piccole e villi coriali sottosviluppati nelle scimmie, morte embrionale e fetale in ratti, topi e conigli, gestazione prolungata e tassi di sopravvivenza ridotti nei neonati Ratti (altre specie non sono state studiate). Tutte le dosi che hanno provocato effetti teratogeni, embriotossici e fetotossici negli studi sperimentali erano anche tossiche per la madre ed erano diverse volte superiori alla dose massima raccomandata per l'uomo (vedere paragrafo 4.6).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

Macrogol 200

### 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

### 6.3 Periodo di validità

3 anni

Periodo di validità dopo l'apertura: 12 mesi. Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

### 6.4 Precauzioni speciali per l'uso

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce!

### 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 30 ml gocce orali, soluzione

Confezione da 100 ml gocce orali, soluzione

### 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessun requisito speciale.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulma

## 8. NUMERO DI REGISTRAZIONE

# Nifedipina ratiopharm<sup>®</sup> 20 mg/ml gocce

## 9. DATA DI RILASCIO AUTORIZZAZIONE/RINNOVO AUTORIZZAZIONE

Data dell'autorizzazione all'immissione in commercio concessa: 13 febbraio

1986 Data dell'ultimo rinnovo dell'autorizzazione all'immissione in commercio: 7 settembre 2006

## 10. STATO DELL'INFORMAZIONE

giugno 2016

## 11. CLASSIFICAZIONE DELLE VENDITE

Solo prescrizione

# Nifedipina ratiopharm® 20 mg/ml gocce

## ULTERIORI INFORMAZIONI SULLA BIODISPONIBILITA'

Non è stato effettuato alcuno studio di bioequivalenza per *nifedipina ratiopharm 20 mg/ml gocce*. Di seguito è documentato lo studio di biodisponibilità della preparazione di composizione simile *Nifedipin ratiopharm 20 mg/ml gocce*, effettuato nel 1988 su 24 volontari rispetto ad una preparazione di riferimento.

Risultati	<i>Nifedipina ratiopharm® 20 mg/ml gocce</i> (MW ± SD)	preparazione di riferimento (MW ± SD)
Parametri farmacocinetici della nifedipina dopo una singola dose di 1 ml di <i>nifedipina ratiopharm 20 mg/ml gocce</i> o preparazione di riferimento (corrispondenti a 20 mg di nifedipina ciascuna):		
C <sub>max</sub> [ng/ml]	85,9 ± 28,6	84,8 ± 32,2
t <sub>max</sub> [h]	0,93 ± 0,66	0,79 ± 0,59
AUC [ora x ng/ml]	254,4 ± 91,9	246,1 ± 114,8

C<sub>max</sub> massima concentrazione plasmatica

t<sub>max</sub> tempo di concentrazione plasmatica di picco

AUC Area sotto la curva concentrazione-tempo

MW significa

Deviazione standard SD

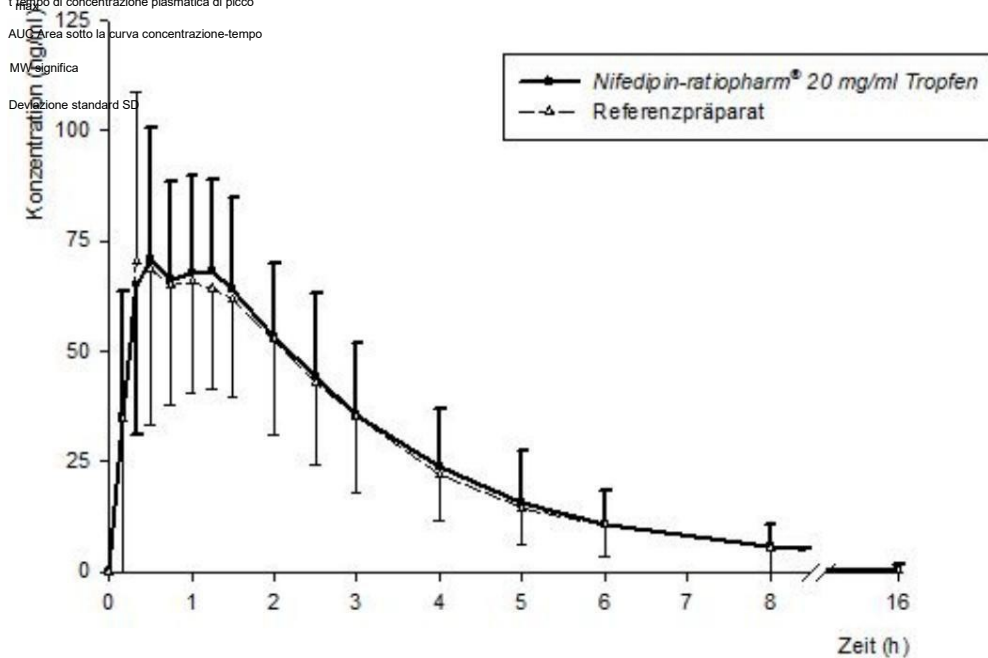


Fig.: Valori medi aritmetici e deviazioni standard della concentrazione plasmatica di nifedipina dopo una singola dose di 1 ml *Nifedipin-ratiopharm 20 mg/ml gocce* o preparazione di riferimento (corrispondenti a 20 mg di nifedipina ciascuna).

### Decisione sulla biodisponibilità/ bioequivalenza

Biodisponibilità media relativa di *Nifedipine ratiopharm 20 mg/ml gocce* rispetto al prodotto di riferimento: 103,4% (calcolata dai valori della media aritmetica).

Bioequivalenza comprovata (può sostituire la preparazione di riferimento).