

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nifedipin Retard Terapia 20 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat cu eliberare prelungită conține nifedipină 20 mg.  
Excipient cu efect cunoscut: lactoză monohidrat 16 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită  
Comprimate rotunde, lenticulare, acoperite cu un film lucios, uniform, de culoare roz.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Hipertensiune arterială ușoară până la moderată.  
Prevenția anginei pectorale cronice stabile, singur sau în asociere cu un beta-blocant.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Doze

În hipertensiunea arterială ușoară până la moderată, doza zilnică inițială recomandată este de 20 mg nifedipină (un comprimat Nifedipin Retard Terapia 20 mg). Dacă este necesar, doza zilnică poate fi crescută în funcție de necesitățile individuale la 40 mg la fiecare 12 ore, până la maxim 80 mg odată pe zi.

În profilaxia anginei pectorale, doza zilnică inițială recomandată este de 20 mg nifedipină (un comprimat Nifedipin Retard Terapia 20 mg). Dacă este necesar, doza poate fi crescută în funcție de necesitățile individuale la 40 mg la fiecare 12 ore, până la maxim 80 mg o dată zi.

Eficacitatea în profilaxia anginei pectorale se menține atunci când pacienții sunt trecuți de la alte blocante ale canalelor de calciu, cum sunt diltiazem sau verapamil, la Nifedipină Retard Terapia. Pacienților trecuți de la alte blocante ale canalelor de calciu li se va iniția terapia cu Nifedipină Retard Terapia în doza inițială recomandată de 20 mg o dată pe zi. Ulterior poate fi inițiată o creștere treptată a dozei, dacă este susținută din punct de vedere clinic.

Administrarea nifedipinei în asociere cu inhibitori CYP 3A4 sau inductori ai CYP 3A4 determină ajustarea dozei de nifedipină sau întreruperea tratamentului cu nifedipină (vezi pct. 4.5).

##### *Durata tratamentului*

Tratamentul poate fi continuat pe termen nelimitat.

## Grupe speciale de pacienți

### *Copii și adolescenți*

Nu a fost stabilită siguranța și eficacitatea administrării nifedipinei retard la copii cu vârsta sub 18 ani. Datele disponibile până în prezent privind administrarea nifedipinei în hipertensiune arterială sunt descrise la pct. 5.1.

### *Pacienți vârstnici*

Farmacocinetica nifedipinei este modificată la vârstnici, astfel că pot fi necesare doze mai mici de nifedipină în tratamentul pe termen lung, comparativ cu pacienții mai tineri.

### *Pacienți cu insuficiență hepatică*

Având în vedere durata de acțiune a formulării, Nifedipin Retard Terapia nu trebuie administrată pacienților cu insuficiență hepatică.

### *Pacienți cu insuficiență renală*

Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

## *Mod de administrare*

### Administrare orală

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu un pahar cu apă, cu sau fără alimente. Se recomandă administrarea la intervale de aproximativ 24 ore, de exemplu la aceeași oră în fiecare zi, de preferat dimineața. Comprimatele de Nifedipin Retard Terapia trebuie înghițite întregi; în niciun caz comprimatele nu trebuie sfărâmate, mestecate sau divizate.

Nifedipin Retard Terapia nu trebuie luat cu suc de greșfrut (vezi pct. 4.5).

## **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la nifedipină, la alte dihidropiridine (din cauza riscului teoretic de reactivitate încrucișată) sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Șoc cardiogen, stenoză aortică semnificativă clinic, angină pectorală instabilă, infarct miocardic acut sau într-un interval de mai puțin de o lună de la un infarct miocardic.

Nifedipin Retard Terapia nu trebuie administrat pentru tratamentul crizelor anginoase acute.

Nu a fost stabilită siguranța utilizării nifedipinei retard în hipertensiunea arterială malignă.

Nu se recomandă administrarea în prevenția secundară a infarctului miocardic.

Având în vedere durata de acțiune a formulării, Nifedipin Retard Terapia nu trebuie administrată pacienților cu insuficiență hepatică.

Nu se recomandă administrarea Nifedipin Retard Terapia la pacienții cu antecedente de obstrucție gastrointestinală, obstrucție esofagiană sau orice grad de îngustare a lumenului la nivelul tractului gastrointestinal.

Nifedipin Retard Terapia nu trebuie utilizată la pacienții cu sac colector Kock (ileostomie după proctocolectomie).

Nifedipin Retard Terapia este contraindicată în boli inflamatorii intestinale sau boala Crohn.

Administrarea în asociere cu rifampicina deoarece inducția enzimatică poate inhiba atingerea nivelurilor plasmatiche de eficacitate ale nifedipinei (vezi pct. 4.5).

#### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Comprimatele de Nifedipin Retard Terapia trebuie înghițite întregi; în niciun caz nu trebuie sfărâmate, mestecate sau divizate.

Nifedipina retard poate fi utilizată în asociere cu medicamente beta-blocante și cu alte antihipertensive, dar trebuie avută în vedere posibilitatea unui efect cumulativ determinând hipotensiune arterială ortostatică. Nifedipina retard nu previne posibilele efecte de rebound după întreruperea altui tratament antihipertensiv.

Se recomandă prudență la pacienții cu hipotensiune arterială, deoarece există un risc de reducere suplimentară a tensiunii arteriale; acești pacienți (hipotensiune arterială severă, cu tensiune arterială sistolică sub 90 mm Hg) trebuie atent monitorizați.

Se recomandă prudență la pacienții cu tensiune arterială foarte scăzută (hipotensiune arterială severă cu tensiune arterială sistolică sub 90 mm Hg), în cazuri de insuficiență cardiacă manifestă și în caz de stenoză aortică severă.

Nifedipina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu nifedipină. Nifedipina trebuie rezervată pentru femei cu hipertensiune arterială severă, care nu răspund la terapia standard (vezi pct. 4.6).

Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale trebuie realizată în cazul administrării nifedipinei cu sulfat de magneziu intravenos, din cauza posibilității de scădere excesivă a tensiunii arteriale, care poate dăuna mamei și fătului. Pentru mai multe informații privind utilizarea în timpul sarcinii, vezi pct. 4.6.

Nifedipina nu este recomandată pentru utilizare în timpul alăptării, deoarece nifedipina este eliminată în laptele matern uman și efectele absorbției orale de cantități mici de nifedipină nu sunt cunoscute (vezi pct. 4.6).

Se recomandă o monitorizare atentă la pacienții cu insuficiență hepatică și, în cazuri severe, poate fi necesară o scădere a dozei.

Nifedipina retard trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu rezervă cardiacă redusă. Agravarea insuficienței cardiace a fost observată în cazuri izolate sub tratamentul cu nifedipină.

Pacienții cu diabet zaharat cărora li se administrează nifedipină retard pot necesita ajustarea tratamentului cu antidiabetice orale.

La pacienții dializați cu hipertensiune arterială malignă și hipovolemie, poate apărea o scădere marcată a tensiunii arteriale.

Nifedipina este metabolizată prin intermediul izoenzimei CYP3A4 a citocromului P450. Medicamentele care sunt cunoscute că inhibă sau stimulează CYP3A4 pot modifica, prin urmare, primul pasaj hepatic sau clearance-ul nifedipinei (vezi pct. 4.5).

Medicamentele care sunt cunoscute ca inhibitori slabi sau moderați ai sistemului citocrom P450A4 și care pot conduce, prin urmare, la creșterea concentrațiilor plasmatiche de nifedipină includ, de exemplu:

- antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină)
- inhibitori de protează anti-HIV (de exemplu ritonavir)
- azoli antimicotici (de exemplu ketoconazol)
- antidepresive, nefazodonă și fluoxetină
- quinupristin / dalfopristin
- acidul valproic

- cimetidină

La administrarea în asociere cu aceste medicamente, tensiunea arterială trebuie monitorizată și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de nifedipină.

Pentru utilizarea la grupuri speciale vezi pct. 4.2.

Comprimatele de Nifedipin Retard Terapia conțin lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

##### Medicamente care interacționează cu nifedipina

Nifedipina este metabolizată în principal prin intermediul sistemului citocromului P4503A4, localizat la nivelul mucoasei intestinale și în ficat. Medicamentele care sunt cunoscute că inhibă sau stimulează acest sistem enzimatic pot modifica, prin urmare, primul pasaj hepatic (după administrare orală) sau clearance-ul nifedipinei (vezi pct. 4.4).

Extinderea precum și durata interacțiunilor trebuie luate în considerare atunci când se administrează nifedipina împreună cu următoarele medicamente:

##### Rifampicină

Rifampicina este un inductor potent al CYP 3A4. La administrarea nifedipinei în asociere cu rifampicina, biodisponibilitatea nifedipinei este redusă semnificativ și astfel și eficacitatea ei este redusă. Administrarea nifedipinei în asociere cu rifampicina este contraindicată (vezi pct.4.3).

La administrarea în asociere cu inhibitori cu potență slabă până la moderată ai sistemului citocrom P4503A4, tensiunea arterială trebuie monitorizată și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de nifedipină (vezi pct. 4.2 și 4.4). În majoritatea acestor cazuri, nu exista studii oficiale realizate până în prezent pentru a evalua potențialul pentru o interacțiune medicamentoasă între nifedipină și medicamentele enumerate.

Medicamente care cresc expunerea la nifedipină:

##### Antibiotice macrolide (de exemplu eritromicină)

Nu au fost efectuate studii de interacțiune între nifedipină și antibiotice macrolide. Anumite antibiotice macrolide sunt cunoscute pentru că inhibă metabolismul altor medicamente mediat de citocromul P450 3A4. Prin urmare, nu poate fi exclus potențialul de creștere a concentrațiilor plasmatice de nifedipină la administrarea concomitentă a celor două medicamente (vezi pct. 4.4).

Azitromicina, deși este structural legată de clasa de antibiotice macrolide nu inhibă CYP3A4.

##### Inhibitori de protează anti-HIV (de exemplu ritonavir)

Nu a fost încă efectuat un studiu clinic pentru investigarea potențialului de interacțiune medicamentoasă între inhibitorii de protează anti-HIV și nifedipină. Medicamentele din această clasă sunt cunoscute ca inhibitori ai sistemului citocromului P450 3A4. În plus, medicamentele din această clasă s-au dovedit că inhibă *in vitro* metabolismul nifedipinei mediat de citocromul P450 3A4. Atunci când aceste medicamente se administrează împreună cu nifedipina, nu poate fi exclusă o creștere substanțială a concentrațiilor plasmatice de nifedipină din cauza reducerii metabolismului la primul pasaj și a eliminării scăzute (vezi pct. 4.4).

##### Azoli antimicotici (de exemplu ketoconazol)

Nu a fost încă efectuat un studiu oficial de investigare a potențialului de interacțiune medicamentoasă între nifedipină și anumiți azoli anti-micotici. Medicamentele din această clasă sunt cunoscute ca inhibitori ai sistemului citocromului P450 3A4. Când se administrează oral împreună cu nifedipina, nu

poate fi exclusă o creștere substanțială a biodisponibilității sistemice a nifedipinei din cauza metabolismului scăzut la primul pasaj (vezi pct. 4.4).

#### Fluoxetină

Nu a fost încă efectuat un studiu de investigare a potențialului de interacțiune medicamentoasă între nifedipină și fluoxetină. S-a demonstrat că fluoxetina inhibă *in vitro* metabolismul nifedipinei mediat de citocromul P450 3A4. Prin urmare, nu poate fi exclusă o creștere a concentrațiilor plasmatice de nifedipină la administrarea concomitentă a celor două medicamente (vezi pct. 4.4).

#### Nefazodonă

Nu a fost încă efectuat un studiu de investigare a potențialului de interacțiune medicamentoasă între nifedipină și nefazodonă. Se cunoaște că nefazodona inhibă metabolismul altor medicamente mediat de citocromul P450 3A4. Prin urmare, nu poate fi exclusă o creștere a concentrațiilor plasmatice de nifedipină la administrarea concomitentă a celor două medicamente (vezi pct. 4.4).

#### Quinupristin/dalfopristin

Administrarea concomitentă de quinupristin/dalfopristin și de nifedipină poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de nifedipină (vezi pct. 4.4).

#### Acid valproic

Nu a fost încă efectuat un studiu oficial de investigare a potențialului de interacțiune medicamentoasă între nifedipină și acid valproic. Deoarece s-a demonstrat că acidul valproic crește concentrațiile plasmatice ale blocantului canalelor de calciu similar structural nimodipină datorită inhibării enzimei, nu poate fi exclusă o creștere a concentrației plasmatice de nifedipină și, prin urmare, o creștere a eficacității (vezi pct. 4.4).

#### Cimetidină

Datorită inhibiției citocromului P450 3A4, cimetidina determină creșterea concentrațiilor plasmatice de nifedipină și poate crește efectul antihipertensiv (vezi pct. 4.4).

#### Alte studii

##### Cisapridă

Administrarea concomitentă de cisapridă și de nifedipină poate duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de nifedipină.

Medicamente anti-epileptice, cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul inductori ai sistemului citocrom P450 3A4

Fenitoina este inductor al sistemului citocromului P450 3A4. La administrarea concomitentă cu fenitoina, biodisponibilitatea nifedipinei este redusă și, astfel, este redusă și eficacitatea sa. Atunci când ambele medicamente sunt administrate concomitent, trebuie monitorizat răspunsul clinic la nifedipină și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare o creștere a dozei de nifedipină. Dacă doza de nifedipină este crescută în timpul administrării concomitente a ambelor medicamente, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de nifedipină atunci când tratamentul cu fenitoină este întrerupt. Nu a fost încă efectuat un studiu oficial de investigare a potențialului de interacțiune medicamentoasă între nifedipină și carbamazepină sau fenobarbital. Deoarece s-a demonstrat că ambele medicamente reduc concentrațiile plasmatice ale blocantului canalelor de calciu similar structural nimodipină datorită inducerii enzimei, nu poate fi exclusă o scădere a concentrației plasmatice de nifedipină și, prin urmare, o scădere a eficacității.

Medicamente care cresc expunerea la nifedipină: diltiazem.

#### Efectele nifedipinei asupra altor medicamente

##### Medicamente antihipertensive

Nifedipina poate crește efectul de scădere a tensiunii arteriale al medicamentelor antihipertensive concomitente, cum sunt:

- diuretice
- beta blocante

- inhibitori ai ECA
- antagoniști ai receptorilor angiotensinei
- alți antagoniști ai canalelor de calciu
- medicamente blocante alfa adrenergice
- inhibitori PDE5
- alfa metildopa

Când nifedipina este administrată concomitent cu beta-blocante, pacientul trebuie monitorizat cu atenție, deoarece deteriorarea insuficienței cardiace este de asemenea cunoscută că apare în cazuri izolate.

#### Digoxină

Administrarea concomitentă de nifedipină și digoxină poate duce la scăderea clearance-ului digoxinei și, prin urmare, la creșterea nivelului plasmatic al digoxinei. Pacientul trebuie, prin urmare, supus unor controale de precauție pentru simptome de supradozaj al digoxinei și, dacă este necesar, doza de glicozid trebuie redusă.

#### Chinidină

Administrarea concomitentă a nifedipinei cu chinidină, poate reduce nivelurile plasmatice ale chinidinei și după întreruperea tratamentului cu nifedipină, poate fi observată o creștere distinctă a concentrațiilor plasmatice ale chinidinei în cazuri individuale. Prin urmare, atunci când nifedipina este fie administrată suplimentar sau fie întreruptă, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de chinidină, și, dacă este necesar, ajustarea dozei de chinidină. Unii autori au raportat concentrații plasmatice crescute de nifedipină la administrarea concomitentă a ambelor medicamente, în timp ce alții nu au observat o modificare a farmacocineticii nifedipinei.

De aceea, tensiunea arterială trebuie atent monitorizată dacă chinidina se adaugă tratamentului existent cu nifedipină. Dacă este necesar, doza de nifedipină trebuie redusă.

#### Tacrolimus

Tacrolimus este metabolizat prin sistemul citocromului P450 3A4. Datele publicate indică faptul că doza de tacrolimus administrată simultan cu nifedipina poate fi redusă în cazuri individuale. La administrarea concomitentă a ambelor medicamente, concentrațiile plasmatice de tacrolimus trebuie monitorizate și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de tacrolimus.

#### Interacțiuni medicamente alimente

##### Sucul de grapefruit

Sucul de grapefruit inhibă sistemul citocromului P450 3A4. Administrarea nifedipinei concomitent cu suc de grapefruit, determină o creștere a concentrațiilor plasmatice ale acesteia și o acțiune prelungită a nifedipinei datorită reducerii metabolismului la primul pasaj hepatic sau a clearance-ului redus. În consecință, efectul nifedipinei de scădere a tensiunii arteriale poate fi accentuat. În cazul unui consum regulat de suc de grapefruit, acest efect poate dura cel puțin trei zile de la ultima ingerare a sucului de grapefruit.

Ingestia de grapefruit / suc de grapefruit trebuie, prin urmare, evitată în timpul tratamentului cu nifedipină (vezi pct. 4.2).

##### Alte forme de interacțiune

Nifedipina poate crește în mod fals valorile spectrofotometrice ale acidului vanilmandelic urinar. Totuși, măsurătorile cu cromatografia lichidă de înaltă performanță (HPLC) nu sunt afectate.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nifedipina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu nifedipină. Nifedipina trebuie rezervată pentru femeile cu hipertensiune arterială severă, care nu raspund la terapia standard (vezi pct. 4.4).

Nu există studii adecvate și controlate la femeile gravide. Informațiile disponibile nu sunt suficiente pentru a exclude efecte adverse asupra fătului și nou-născutului.

Din studiile la animale s-a demonstrat că nifedipina produce embriotoxicitate, fetotoxicitate și efecte teratogene.

Din dovezi clinice disponibile nu a fost identificat un risc specific prenatal, deși au fost raportate o creștere a asfexiei perinatale, în nașterea cezariană, precum și prematuritate și retard de creștere intrauterină. Nu este clar dacă aceste rapoarte sunt cauzate de hipertensiunea arterială de bază, de tratamentul acesteia, sau este un efect specific al medicamentului.

Informațiile disponibile sunt insuficiente pentru a exclude efectele adverse asupra fătului și nou-născutului. Prin urmare, orice utilizare în timpul sarcinii necesită o evaluare foarte atentă a raportului beneficiu - risc individual și trebuie să fie luată în considerare numai în cazul în care toate celelalte opțiuni de tratament fie nu sunt indicate fie nu au reușit să fie eficiente.

S-a observat apariția edemului pulmonar acut în cazul utilizării blocantelor canalelor de calciu, printre care și nifedipina, ca medicamente tocolitice în timpul sarcinii (vezi punctul 4.8), în special în cazul sarcinilor multiple (gemelare sau multiple), administrate pe cale intravenoasă și/sau administrare concomitentă de agoniști 2-beta.

#### Alăptare

Nifedipina trece în laptele matern. Concentrația nifedipinei în lapte este aproape comparabilă cu concentrația plasmatică a mamei. Pentru formulări cu eliberare imediată, se propune întârzierea alăptării sau aruncarea laptelui timp de 3 până la 4 ore după administrarea medicamentului pentru a reduce expunerea copilului la nifedipină (vezi pct. 4.4).

#### Fertilitate

În cazuri izolate de fertilizare *in vitro*, blocantele canalelor de calciu de tipul nifedipinei au fost asociate cu transformări biochimice reversibile la nivelul secțiunii centrale a spermatozoizilor, care pot conduce la reducerea funcției spermatice. Dacă nu pot fi stabilite alte cauze, blocantele canalelor de calciu de tipul nifedipinei pot fi considerate ca posibilă explicație a eșecului tehnicilor de fertilizare *in vitro* în cazul bărbaților tratați cu nifedipină care nu reușesc în mod repetat să procreze prin aceste tehnici.

### 4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Reacțiile adverse la medicament, a căror intensitate variază de la un caz la altul, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Acest lucru este valabil mai ales la începutul tratamentului, la creșterea dozei și în asociere cu alcoolul etilic.

### 4.8 Reacții adverse

Reacțiile adverse la medicament (RAM), bazate pe studii controlate cu placebo, cu nifedipina aranjate pe categorii CIOMS III de frecvență (bază de date din studiu clinic: nifedipină n = 2661; placebo n = 1486; status: 22 Feb 2006 și studiul ACTION: nifedipină n = 3825; placebo n = 3840) sunt enumerate mai jos:

Reacțiile adverse enumerate la "frecvente", au fost observate cu o frecvență mai mică de 3%, cu excepția edemului (9,9%) și cefalee (3,9%).

Frecvențele RAM raportate la medicamentele care conțin nifedipină sunt prezentate în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ) și rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ). RAM identificate numai în timpul supravegherii după punerea pe piață și pentru care frecvența nu a putut fi estimată, sunt enumerate ca "frecvență necunoscută".

| <b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe (MedDRA)</b> | <b>Frecvente</b>                                | <b>Mai puțin frecvente</b>  | <b>Rare</b>   | <b>Frecvență necunoscută</b>   |
|--|---|---|---|--|
| <b>Tulburări hematologice și limfatice</b>                 |   |   |   | Agranulocitoză<br>Leucopenie   |
| <b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>                   |   | Reacție alergică<br>Edem alergic /edem angioneurotic (inclusiv edem laringian*)           | Prurit<br>Urticarie<br>Eruptii cutanate tranzitorii | Reacții anafilactice/<br>anafilactoide   |
| <b>Tulburări psihice</b>                                   |   | Reacții de anxietate<br>Tulburări de somn   |   |  |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>                 |   |   |   | Hiperglicemie  |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                     | Cefalee   | Vertij<br>Migrenă<br>Amețeli<br>Tremor  | Parestezie<br>Disestezie                            | Hipoestezie<br>Somnolență  |
| <b>Tulburări oculare</b>                                   |   | Tulburări vizuale   |   | Dureri oculare   |
| <b>Tulburări cardiace</b>                                  |   | Tahicardie<br>Palpitații  |   | Dureri toracice (Angină pectorală)   |
| <b>Tulburări vasculare</b>                                 | Edem (inclusiv edem periferic)<br>Vasodilatație | Hipotensiune arterială<br>Sincopă   |   |  |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>    |   | Epistaxis<br>Congestie nazală   |   | Dispnee<br>Edem pulmonar*  |
| <b>Tulburări gastrointestinale</b>                         | Constipație                                     | Dureri gastrointestinale și abdominale<br>Greață<br>Dispepsie<br>Flatulență<br>Xerostomie | Hiperplazie gingivală                               | Vărsături<br>Insuficiența sfincterului gastroesofagian<br>Disfagie<br>Ulcer intestinal |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                             |   | Creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice  |   | Icter  |
| <b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>      |   | Eritem  |   | Necroliză epidermică toxică<br>Reacții alergice fotosensibile<br>Purpură palpabilă     |
| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale</b>                 |   | Crampe musculare<br>Umflarea  |   | Artralgie<br>Mialgie   |



|   |                 |                                |  |  |
|---|-----------------|--------------------------------|--|--|
| <b>țesutului conjunctiv</b>                                     |                 | articulațiilor                 |  |  |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   |                 | Poliurie<br>Disurie            |  |  |
| <b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânului</b>          |                 | Disfuncție erectilă            |  |  |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> | Senzație de rău | Dureri nespecifice<br>Frisoane |  |  |

\*au fost raportate cazuri atunci când s-a utilizat ca medicament tocolitic în timpul sarcinii (vezi punctul 4.6)

\*\* = pot pune viața în pericol

La pacienții dializați cu hipertensiune arterială malignă și hipovolemie poate să apară o scădere distinctă a tensiunii arteriale ca rezultat al vasodilatației.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## **4.9 Supradozaj**

### *Simptome*

Următoarele simptome sunt observate în caz de intoxicație gravă cu nifedipină: tulburări ale stării de conștiință până la comă, hipotensiune arterială severă, tulburări ale ritmului cardiac cum sunt tahicardie sau bradicardie, hiperglicemie, acidoză metabolică, hipoxie, șoc cardiogen cu edem pulmonar acut.

### *Tratamentul*

Tratamentul constă în eliminarea nifedipinei și restabilirea condițiilor stabile cardiovasculare cu prioritate.

După ingerarea orală este indicat lavajul gastric, dacă este necesar, în combinație cu irigarea intestinului subțire.

În special, în cazurile de intoxicare cu nifedipină cu formulări cu eliberare lentă, cum ar fi nifedipina retard eliminarea trebuie să fie cât mai completă posibilă, incluzând intestinul subțire, pentru a preveni absorbția ulterioară altfel inevitabilă a substanței active.

Hemodializa nu are scop, nifedipina nefiind dializabilă, dar plasmafereza este recomandată (legare crescută de proteine plasmatică, volum relativ mic de distribuție).

Tulburările de ritm cardiac de tipul bradicardiei pot fi tratate simptomatice cu  $\beta$ -simpatomimetice, și în tulburările de ritm cardiac de tipul bradicardiei ce pune viața în pericol poate fi recomandat un stimulator cardiac temporar.

Hipotensiunea arterială, ca urmare a șocului cardiogen și a vasodilatației arteriale poate fi tratată cu calciu (10-20 ml de soluție 10% gluconat de calciu administrat intravenos lent timp de 5-10 minute și repetată dacă este necesar). Dacă efectele sunt inadecvate, tratamentul poate fi continuat, cu monitorizarea ECG. În cazul în care se obține cu calciu o creștere insuficientă a tensiunii arteriale, trebuie administrate simpatomimetice vasoconstrictoare cum sunt dopamina sau noradrenalina. Doza acestor medicamente trebuie determinată de răspunsul pacientului.

Beneficiul decontaminării gastrice este incert.

1. Se ia în considerare cărbune activat (50 g pentru adulți, 1 g/kg pentru copii), dacă pacientul se prezintă în decurs de 1 oră de la ingestia unei cantități potențiale toxice.

Deși poate părea rezonabil să se presupună că administrarea cu întârziere de cărbune activat poate fi benefică pentru preparatele cu eliberare prelungită, nu există dovezi care să susțină acest lucru.

2. Alternativ, se poate lua în considerare lavajul gastric la adulți, în decurs de 1 oră de la supradozajul ce poate pune viața în pericol.

3. Se iau în considerare doze suplimentare de cărbune activat la fiecare 4 ore dacă a fost ingerată o cantitate semnificativă clinic a unui preparat cu eliberare prelungită, cu o singură doză de un laxativ osmotic (de exemplu sorbitol, lactuloză sau sulfat de magneziu).

4. Pacienții asimptomatici trebuie monitorizați timp de cel puțin 4 ore de la ingestie și timp de 12 ore dacă a fost luat un preparat cu eliberare prelungită.

Trebuie administrat cu precauție un aport de lichide pentru a evita supraîncărcarea cardiacă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: blocante ale canalelor de calciu cu efect preponderent vascular, derivați dihidropiridinici, codul ATC: C08CA05.

Nifedipina este un antagonist de calciu din grupul 1,4-dihidropiridinelor. Antagoniștii de calciu reduc influxul transmembranar de ioni de calciu în celulă prin intermediul canalelor lente de calciu. Ca un antagonist de calciu specific și puternic, nifedipina acționează în special pe celulele miocardului și celulele musculare netede ale arterelor coronare și a vaselor periferice de rezistență. Acțiunea principală a nifedipinei este de a relaxa musculatura netedă arterială, atât în circulația coronariană cât și periferică. Comprimatele de nifedipină retard sunt astfel formulate pentru a realiza eliberarea controlată a nifedipinei într-un profil de eliberare suficientă pentru a permite administrarea o dată pe zi pentru a fi eficientă în utilizarea clinică.

În hipertensiunea arterială, principala acțiune a nifedipinei este de a determina vasodilatație periferică și astfel, este redusă rezistența vasculară periferică. Nifedipina administrată o dată sau de 2 ori pe zi asigură 24 de ore de control a tensiunii arteriale ridicate. Nifedipina determină reducerea tensiunii arteriale, astfel că procentul de scădere este proporțională cu nivelul său inițial. La indivizii normotensivi, nifedipina are un efect redus sau niciun efect asupra tensiunii arteriale.

În angină, nifedipina retard reduce rezistența vasculară periferică și coronariană, determinând o creștere a fluxului sanguin coronarian, a debitului cardiac și a volumului vascular cerebral, în timp ce reduce post-sarcina. În plus, nifedipina dilată submaximal arterelor coronare cu și fără ateroscleroză, protejând astfel inima față de spasmul arterei coronare și îmbunătățește perfuzia miocardului ischemic. Nifedipina reduce frecvența atacurilor dureroase și a modificărilor ECG ischemice, indiferent de contribuția relativă a spasmului arterei coronare sau a aterosclerozei.

Într-un studiu prospectiv multinațional, randomizat, dublu-orb, ce a implicat 6321 pacienți hipertensivi cu cel puțin un factor de risc suplimentar, urmărit timp de peste 3 până la 4,8 ani, s-a demonstrat că nifedipina retard 30 și 60 (nifedipina GITS) reduce tensiunea arterială la un nivel comparabil cu o combinație standard de diuretic.

*Copii și adolescenți:*

Sunt disponibile informații limitate pentru compararea nifedipinei cu alte antihipertensive pentru hipertensiunea arterială acută și hipertensiunea arterială pe termen lung, cu formule diferite, în doze diferite. Efectele antihipertensive ale nifedipinei au fost demonstrate, dar rămân neclarificate recomandările de dozaj, de siguranță pe termen lung și efectul asupra rezultatelor cardiovasculare. Lipsesc forme de dozare pentru pediatrie.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### *Caracteristici generale*

Comprimatele de nifedipină retard sunt astfel formulate pentru a oferi nifedipina la o concentrație aproximativ constantă timp de 24 de ore. Profilul farmacocinetic al acestei formule se caracterizează printr-o fluctuație scăzută între concentrațiile maxime și cele minime. Concentrația plasmatică pe parcursul a 24 de ore față de profilurile la starea de echilibru are un nivel de platou, ceea ce face posibilă administrarea o dată pe zi.

Rata de eliminare este independentă de pH-ul gastrointestinal sau de motilitate.

### *Absorbția*

Nifedipina administrată oral este aproape complet absorbită la nivelul tractului gastro-intestinal. Disponibilitatea sistemică a formulei de nifedipină cu eliberare imediată administrată oral este de 45-56%, din cauza unui efect de prima trecere. Concentrațiile maxime în plasmă și ser sunt atinse la 1,5 până la 4,2 ore cu nifedipina retard 20 mg. La starea de echilibru, biodisponibilitatea nifedipinei retard comprimate variază între 68 - 86%, față de nifedipina cu eliberare imediată. Administrarea cu alimente determină o ușoară întârziere a absorbției, dar nu influențează gradul de biodisponibilitate a medicamentului.

### *Distribuție*

Nifedipina se leagă de proteinele plasmatică în proporție de aproximativ 95% (de albumină).

### *Metabolizare*

După administrare orală, nifedipina este metabolizată în peretele intestinal și în ficat, în principal prin procese oxidative. Acești metaboliți nu prezintă activitate farmacodinamică. Nifedipina este eliminată sub formă de metaboliți, în special prin rinichi și aproximativ 5-15% a fost excretată prin bilă, în materiile fecale. În urină pot fi detectate doar urme (sub 1,0%) de nifedipină nemetabolizată.

### *Eliminare*

Timpul de înjumătățire prin eliminare este de 6-11 ore (nifedipina retard), din cauza absorbției întârziate. Nu a fost raportată nici o acumulare a substanței după doza uzuală în timpul tratamentului pe termen lung.

### *Caracteristici în funcție de pacienți:*

Nu există diferențe semnificative privind farmacocinetica nifedipinei între subiecții sănătoși și subiecții cu insuficiență renală. Astfel, nu este necesară ajustarea dozei la aceștia din urmă.

La pacienții cu insuficiență hepatică, timpul de înjumătățire a concentrației plasmatică prin eliminare este semnificativ prelungit, iar clearance-ul total este redus. Datorită duratei de acțiune a formulei, nu se recomandă administrarea nifedipinei retard la pacienții cu insuficiență hepatică.

## 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat nici un risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze unice și repetate, genotoxicitatea și potențialul carcinogen.

După administrarea acută pe cale orală și intravenoasă a nifedipinei la diverse specii de animale, s-au obținut următoarele valori pentru LD<sub>50</sub> (mg/kg):

|                             |                         |                         |
|-----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Șoarece                     | orală: 494 (421-572)*   | i.v.: 4,2 (3,8-4,6)*    |
| Șobolan                     | orală: 1022 (950-1087)* | i.v.: 15,5 (13,7-17,5)* |
| Iepure                      | orală: 250-500          | i.v.: 2-3               |
| Pisică                      | orală: ~ 100            | i.v.: 0,5-8             |
| Câine                       | orală: > 250            | i.v.: 2-3               |
| * interval de încredere 95% |                         |                         |

În studiile de toxicitate subacută și subcronică la șobolani și câini, nifedipina a fost tolerată fără efecte toxice în doze de până la 50 mg/kg (șobolani) și 100 mg/kg (câini) p.o. pe perioade de 13 și respectiv 4 săptămâni. În urma administrării intravenoase, câinii au tolerat până la 0,1 mg/kg nifedipină, timp de 6 zile, fără efecte toxice. Șobolanii au tolerat 2,5 mg/kg nifedipină administrată intravenos, pe o perioadă de 3 săptămâni fără efecte toxice.

În studii de toxicitate cronică la câini tratați pe o perioadă de până la un an, nifedipina a fost tolerată fără efecte toxice în doze de până la 100 mg/kg p.o., inclusiv. La șobolani, efectele toxice au apărut la concentrații de peste 100 ppm în hrană (aproximativ 5-7 mg/kg).

La șobolani, într-un studiu (cu durata de 2 ani) asupra carcinogenității, nu au existat dovezi pentru un efect carcinogen al nifedipinei.

S-a demonstrat că nifedipina a indus efecte teratogene la șobolani, șoareci și iepuri, inclusiv anomalii digitale, malformații a extremităților, fisuri palatine, fisuri ale sternului și malformații ale coastelor.

Anomaliile digitale și malformațiile extremităților sunt, eventual, un rezultat al fluxului de sânge uterin compromis, dar, au a fost de asemenea observate la animale tratate cu nifedipină numai după încheierea perioadei de organogeneză.

Administrarea nifedipinei a fost asociată cu o varietate de efecte embriotoxice, placentotoxice și fetotoxice, inclusiv fetuși cu greutate mică (șobolani, șoareci, iepuri), placentă mici și vilozități corionice subdezvoltate (maimuțe), decese embrionare și fetale (șobolani, șoareci, iepuri) și sarcină prelungită sau scădere a supraviețuirii neonatale (șobolani, nu sunt evaluate la alte specii). Riscul pentru oameni nu poate fi exclus dacă este realizată o expunere sistemică suficient de mare, cu toate acestea, toate dozele asociate cu efecte teratogene, embriotoxice sau fetotoxice la animale au fost toxice pentru mamă și au fost de mai multe ori doza maximă recomandată pentru om.

În testele *in vitro* și *in vivo*, nifedipina nu a demonstrat proprietăți mutagene.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### *Nucleu*

Lactoză monohidrat  
 Celuloză microcristalină  
 Amidon de porumb  
 Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
 Stearat de magneziu  
 Polisorbat 80

#### *Film:*

Talc  
 Dioxid de titan (E 171)  
 Oxid de fer (E 172)  
 Dispersie de poliacrilat 30%  
 Hipromeloză  
 Macrogol 6000

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 5 blistere din PVC/Al a câte 10 comprimate cu eliberare prelungită.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Terapia S.A.  
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca  
România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

8675/2016/01

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Reînnoirea autorizației – Februarie 2016.

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2017