

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

NIFTEN 50 mg + 20 mg capsule rigide.

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una capsula contiene: atenololo 50 mg e nifedipina 20 mg.

Per gli eccipienti, vedere 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

- Ipertensione arteriosa essenziale nei pazienti nei quali la monoterapia con beta-bloccanti o calcio-antagonisti si sia dimostrata inefficace.
- Angina pectoris.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti

- ***Ipertensione arteriosa essenziale***

Una capsula al giorno. Se necessario, il dosaggio può essere aumentato a una capsula due volte al giorno.

- ***Angina pectoris***

Una capsula due volte al giorno. Nei casi in cui sia richiesta una efficacia additiva, può essere di beneficio usare i nitrati profilatticamente oppure aumentare il dosaggio di nifedipina.

##### Anziani

Il dosaggio non dovrebbe essere superiore a una capsula al giorno nell'ipertensione arteriosa o a una capsula due volte al giorno nell'angina pectoris.

##### Bambini

Non esiste esperienza pediatrica con Niften e quindi se ne sconsiglia l'uso nei bambini.

##### Insufficienza renale

Niften non deve essere somministrato a pazienti con marcata insufficienza renale (vedere sez. 4.3).

#### 4.3 Controindicazioni

Niften non deve essere somministrato a pazienti con: ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti; bradicardia; shock cardiogeno; ipotensione; acidosi metabolica; gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica; blocco

atrioventricolare di 2° e 3° grado; malattie del nodo del seno; feocromocitoma non trattato; scompenso cardiaco non controllato da una terapia adeguata; grave stenosi aortica; marcata insufficienza renale (clearance della creatinina <15 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, creatinina sierica >600 mcmol/l).

Niften non deve essere somministrato durante la gravidanza o durante l'allattamento e nei pazienti in terapia con calcio-antagonisti con effetti inotropi negativi, per esempio verapamil o diltiazem (vedere sez. 4.5); nei pazienti con angina instabile e in quelli con infarto miocardico recente (almeno 4 settimane dall'infarto miocardico).

Niften non deve essere somministrato in associazione a rifampicina, in quanto a causa dell'induzione enzimatica possono non essere raggiunti i livelli plasmatici terapeutici di nifedipina.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

Il medicinale contiene Lattosio quindi i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Le seguenti precauzioni d'impiego e avvertenze speciali sono da riferirsi al componente atenololo

- Sebbene Niften sia controindicato nello scompenso cardiaco non controllato da una terapia adeguata (vedere sez. 4.3), con cautela può essere somministrato a pazienti già trattati con un beta-bloccante e/o a pazienti i cui segni di insufficienza cardiaca risultino controllati. E' anche richiesta cautela per i pazienti con difetti della conduzione o con una riserva cardiaca scarsa, in particolare perchè anche la nifedipina possiede effetti inotropi negativi.
- Nei pazienti affetti da angina di Prinzmetal, Niften può aumentare il numero e la durata delle crisi anginose tramite vasocostrizione arteriosa coronarica mediata dagli alfa-recettori. Tuttavia, seppur con la massima cautela, può essere considerato il suo impiego in questi pazienti, in quanto atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo.
- Come già indicato nella sezione 4.3, Niften non deve essere somministrato a pazienti affetti da gravi disturbi della circolazione arteriosa periferica. Durante il suo impiego, in pazienti affetti da disordini vascolari periferici di modesta entità, si può anche verificare un aggravamento di tali disturbi.
- Cautela nella somministrazione di Niften va rivolta ai pazienti con blocco atrioventricolare di 1° grado, a causa del suo effetto negativo sul tempo di conduzione.
- Niften può modificare la tachicardia indotta da ipoglicemia.
- Niften può mascherare i segni di tireotossicosi.

- La riduzione della frequenza cardiaca è un'azione farmacologica indotta da Niften. Dovrà essere considerata una riduzione del dosaggio nei rari casi in cui compaiono sintomi attribuibili all'eccessiva riduzione della frequenza cardiaca.
- E' importante non interrompere bruscamente il trattamento con Niften, specialmente nei pazienti affetti da cardiopatia ischemica.
- Nei pazienti con una storia di reazioni anafilattiche a diversi allergeni, Niften può causare una più severa reazione a tali allergeni. Questi pazienti possono non rispondere adeguatamente alle dosi di adrenalina comunemente impiegate nel trattamento delle reazioni allergiche.
- Nei pazienti asmatici Niften può indurre un aumento della resistenza delle vie respiratorie; tuttavia seppur con la massima cautela, può essere considerato il suo impiego in questi pazienti, in quanto atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo. In caso di aumento della resistenza delle vie respiratorie, la somministrazione di Niften deve essere interrotta e, se necessario, deve essere instaurata una terapia con farmaci broncodilatatori (come il salbutamolo).

Le seguenti precauzioni d'impiego e avvertenze speciali sono da riferirsi al componente nifedipina

- In studi in acuto con nifedipina è stato raramente osservato un incremento transitorio dei livelli di glicemia. Questo effetto deve essere tenuto in considerazione per i pazienti affetti da diabete mellito; se compare iperglicemia la terapia deve essere sospesa. La nifedipina non possiede alcun effetto diabetogenico.
- Dopo l'introduzione del trattamento con nifedipina in monoterapia, in una piccola percentuale di pazienti si è verificato dolore ischemico. Sebbene non sia stato dimostrato un effetto di 'furto sanguigno', nei pazienti in cui compaia il dolore anginoso deve essere sospesa la terapia con nifedipina.
- In singoli casi di fertilizzazione in vitro, i calcio-antagonisti, come la nifedipina, sono stati associati a variazioni biochimiche reversibili nella prima frazione degli spermatozoi, determinando una possibile alterazione della funzionalità spermatica. I calcio-antagonisti, come la nifedipina, dovrebbero pertanto essere considerati una possibile spiegazione del ripetuto fallimento di metodiche di fertilizzazione in vitro in quei casi ove non esista un'apparente motivazione di tale fallimento.

Particolare cautela deve essere rivolta ai pazienti con difetti della conduzione o con una riserva cardiaca scarsa. Tuttavia, se necessario, Niften può essere somministrato, con cautela, a pazienti già trattati con un beta-bloccante e/o a pazienti con segni di insufficienza cardiaca controllati.

*Insufficienza epatica* - Cautela richiede l'impiego del prodotto in caso di marcata insufficienza epatica. Non sono stati effettuati studi in pazienti affetti da epatopatia

cl clinicamente significativa e non risulta alcun suggerimento di aggiustamento di dosaggio in funzione della biodisponibilità sistemica dei monocomponenti in pazienti con cirrosi. Tuttavia, tali pazienti devono essere attentamente monitorati e, come precauzione, si raccomanda di non superare la dose di una capsula al giorno.

*Insufficienza renale - Vedere sezione 4.3 "Controindicazioni".*

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

Niften non deve essere somministrato in associazione a calcio-antagonisti con effetti inotropi negativi (es. verapamil, diltiazem - vedere sez. 4.3). E' necessario che siano trascorse almeno 48 ore dalla sospensione di uno di questi farmaci prima di iniziare l'altra terapia.

L'uso concomitante con farmaci diidropiridinici (es. nifedipina) può aumentare il rischio di ipotensione e possono verificarsi casi di scompenso cardiaco in pazienti con insufficienza cardiaca latente.

##### Atenololo in monoterapia

I farmaci glicosidi-digitalici, associati ai beta-bloccanti, possono provocare un aumento del tempo di conduzione atrioventricolare.

I beta-bloccanti possono aggravare il brusco rialzo dei valori pressori che può verificarsi dopo la sospensione della clonidina. Se i due farmaci vengono somministrati contemporaneamente, il beta-bloccante deve essere sospeso parecchi giorni prima di interrompere la terapia con clonidina. Se la terapia con beta-bloccante deve sostituire quella con clonidina, è necessario che l'inizio del trattamento con beta-bloccante avvenga parecchi giorni dopo l'interruzione della terapia con clonidina.

I farmaci antiaritmici appartenenti alla classe I (es. disopiramide) e l'amiodarone possono potenziare l'effetto sul tempo di conduzione atriale e indurre un effetto inotropico negativo.

L'uso contemporaneo di farmaci simpaticomimetici, come l'adrenalina, può contrapporsi all'effetto dei beta-bloccanti.

L'uso concomitante di farmaci inibitori la sintesi prostaglandinica (es. l'ibuprofene e l'indometacina) può ridurre gli effetti ipotensivi dei beta-bloccanti.

L'uso concomitante dei beta-bloccanti con i farmaci antidiabetici può potenziare l'effetto ipoglucemizzante di questi ultimi.

E' richiesta cautela nell'impiego degli agenti anestetici in pazienti trattati con Niften. Occorre che l'anestesista sia informato di tale terapia e, in questo caso, deve essere impiegato un agente anestetico con una minima attività inotropica negativa.

L'uso dei beta-bloccanti con agenti anestetici può provocare un'attenuazione della tachicardia riflessa e aumentare il rischio di ipotensione. E' da evitare l'uso di agenti anestetici che causano depressione miocardica.

#### Nifedipina in monoterapia

L'effetto antipertensivo della nifedipina può risultare potenziato dalla somministrazione contemporanea di cimetidina.

L'impiego concomitante di nifedipina e chinidina può provocare soppressione dei livelli di concentrazione della chinidina nel siero, indipendentemente dalla dose di chinidina somministrata.

L'impiego concomitante di nifedipina e digossina può far diminuire la clearance renale della digossina con conseguente aumento dei livelli di concentrazione plasmatica della digossina. In questi pazienti devono essere monitorati i livelli plasmatici della digossina e, in caso di necessità, deve essere ridotta la dose di digossina.

A causa dell'induzione enzimatica, è stato dimostrato che la rifampicina provoca una diminuzione del 95% dei livelli di AUC e C<sub>max</sub> di nifedipina (da 288 ngL/ml a 8 ngL/ml e 154 ng/ml a 7,5 ng/ml rispettivamente), determinando una riduzione dell'efficacia. Pertanto, la somministrazione contemporanea di nifedipina e rifampicina è controindicata.

Il metabolismo ossidativo della nifedipina viene inibito dall'assunzione concomitante di succo di pompelmo, determinando un incremento del 103% di AUC (DS 73, range da 48 a 265%) e del 94% di C<sub>max</sub> (DS 83, range da -23 a 259%). Questo effetto può provocare un'eccessiva riduzione della pressione arteriosa.

*Altre forme di interazione:* la nifedipina può causare falsi incrementi dei valori dell'acido vanilmandelico urinario quando rilevati mediante spettrofotometro. Tuttavia, tale determinazione non risulta influenzata quando è effettuata mediante cromatografo liquido ad alta pressione (HPLC).

#### **4.6 Gravidanza e allattamento**

Niften è controindicato durante la gravidanza o l'allattamento (vedere sez. 4.3).

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

E' improbabile che l'uso di Niften determini nei pazienti una diminuzione della capacità di guidare e di usare macchinari. Tuttavia va tenuto in considerazione che si possono occasionalmente verificare capogiri o affaticamento.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Negli studi clinici, gli eventi indesiderati segnalati sono generalmente attribuibili alle azioni farmacologiche dei principi attivi in esso contenuti.

#### Niften

*Sistema cardiovascolare:* vampate di calore; edema.

*Sistema nervoso centrale:* capogiri; cefalea.  
*Sistema gastrointestinale:* disturbi gastrointestinali.  
*Ematologici:* porpora.  
*Sistema riproduttore:* impotenza.  
*Altri:* affaticamento.

#### Atenololo in monoterapia

*Sistema cardiovascolare:* casi isolati di bradicardia; deterioramento della funzionalità cardiaca in pazienti affetti da insufficienza cardiaca; ipotensione posturale che può essere associata a sincope; freddo alle estremità. Nei pazienti sensibili insorgenza di blocco cardiaco, si può aggravare la claudicazione intermittente se già presente, fenomeno di Raynaud.  
*Sistema nervoso centrale:* confusione; capogiri; cefalea; cambiamenti dell'umore; incubi; psicosi o allucinazioni; disturbi del sonno similmente a quanto riportato da altri beta-bloccanti.  
*Sistema gastrointestinale:* secchezza delle fauci; disturbi gastrointestinali; rari aumenti dei livelli di transaminasi; rari casi di tossicità epatica compresa la colestasi intra-epatica.  
*Ematologici:* trombocitopenia.  
*Sistema tegumentario:* alopecia; secchezza agli occhi; reazioni cutanee di tipo psoriasico; aggravamento della psoriasi; reazioni cutanee.  
*Neurologici:* parestesia.  
*Sistema respiratorio:* in pazienti con asma bronchiale o con una storia di problemi asmatici può verificarsi broncospasmo.  
*Sistema riproduttore:* impotenza.  
*Sensi:* disturbi visivi.  
*Altri:* è stato osservato un incremento di anticorpi antinucleo, tuttavia non è chiara la rilevanza clinica. Affaticamento.

#### Nifedipina in monoterapia

*Sistema cardiovascolare:* palpitazioni; tachicardia; edemia declivi; marcata riduzione della pressione arteriosa in pazienti dializzati con ipertensione maligna ed ipovolemia.  
*Neurologici:* parestesia.  
*Sistema respiratorio:* dispnea.  
*Sistema gastrointestinale:* iperplasia gengivale; ipersensibilità che si manifesta in rari casi con ittero e disturbi della funzionalità epatica, quale aumento delle transaminasi o colestasi intra-epatica che regrediscono dopo la sospensione della terapia.  
*Ematologici:* agranulocitosi.  
*Sistema tegumentario:* reazioni cutanee come prurito, orticaria, dermatite fotosensibile, esantema, dermatite esfoliativa, eritromelalgia e reazioni allergiche sistemiche, ginecomastia (negli uomini più anziani dopo terapia protratta nel tempo che generalmente regredisce alla sospensione della terapia).  
*Sistema muscolo-scheletrico:* mialgia; tremore (dopo dosi elevate).  
*Sistema urogenitale:* aumento della frequenza della minzione.

Qualora secondo il giudizio clinico, la qualità di vita del paziente venisse negativamente interessata dalla presenza di un qualsiasi effetto indesiderato sopraelencato, deve essere considerata la sospensione del trattamento.

#### **4.9 Sovradosaggio**

I sintomi di sovradosaggio possono manifestarsi con bradicardia, ipotensione, insufficienza cardiaca acuta e broncospasmo.

Le misure di supporto generali devono comprendere: stretta sorveglianza medica, ricovero nel reparto di terapia intensiva, lavanda gastrica, impiego di carbone attivo e di un lassativo per prevenire l'assorbimento di qualsiasi farmaco ancora presente nel tratto gastrointestinale, impiego di plasma o emoderivati per trattare l'ipotensione e lo shock.

E' da considerare la possibilità di utilizzare l'emodialisi o l'emoperfusione.

Una spiccata bradicardia può essere corretta con 1-2 mg di atropina somministrata per via endovenosa e/o con un pace-maker cardiaco. Se necessario, può far seguito una dose di 10 mg di glucagone in bolo per via endovenosa, che può essere ripetuta o seguita da 1-10 mg/h di glucagone per infusione endovenosa in funzione della risposta.

Nel caso non vi fosse risposta al glucagone o questo non fosse disponibile, si ricorra a uno stimolante beta-adrenocettore come la dobutamina alla dose di 2,5-10 mcg/kg/min per infusione endovenosa. La dobutamina, per i suoi effetti inotropi positivi, potrebbe anche essere usata per trattare l'ipotensione e l'insufficienza cardiaca acuta. E' probabile che queste dosi siano inadeguate per contrastare gli effetti cardiaci indotti dal beta-blocco in caso di ampio sovradosaggio. La dose di dobutamina deve essere quindi aumentata, se necessario, per ottenere la risposta desiderata sulla base delle condizioni cliniche del paziente.

Nei casi gravi di ipotensione, può essere necessario l'uso del regolatore del ritmo cardiaco con appropriato supporto cardio-respiratorio.

Il broncospasmo può generalmente essere risolto mediante la somministrazione di farmaci broncodilatatori.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: beta-bloccanti selettivi ed altri antipertensivi.

Codice ATC: C07FB03

L'atenololo è un beta-bloccante beta-1 selettivo (cioè agisce preferenzialmente sui beta-1 recettori adrenergici cardiaci). La selettività diminuisce con l'aumentare della dose.

L'atenololo è privo di attività simpaticomimetica intrinseca e di attività stabilizzante di membrana e, come gli altri beta-bloccanti, possiede effetti inotropi negativi (è quindi controindicato nella insufficienza cardiaca non controllata).

Come con gli altri beta-bloccanti, il meccanismo d'azione di atenololo nel trattamento di ipertensione non è chiaro. L'efficacia di atenololo nell'eliminare o ridurre i sintomi nei pazienti affetti da angina è probabilmente determinata dalla riduzione della frequenza cardiaca e della contrattilità.

L'atenololo è efficace e ben tollerato dalla maggior parte delle etnie, anche se una risposta inferiore può verificarsi nei pazienti di razza nera.

E' improbabile che qualsiasi proprietà addizionale ausiliaria posseduta da S (-) atenololo, rispetto alla miscela racemica, dia origine a diversi effetti terapeutici.

La nifedipina è un calcio-antagonista. Possiede una potente attività vasodilatatrice coronarica e periferica che aumenta l'apporto di ossigeno al miocardio e riduce la pressione arteriosa (postcarico) e le resistenze periferiche.

L'uso concomitante di atenololo permette quindi di migliorare il riflesso simpatico indotto dalla nifedipina in monoterapia mediante blocco dell'aumento della frequenza cardiaca, mentre la tendenza di atenololo ad aumentare le resistenze periferiche è bilanciata dalla vasodilatazione e dall'aumento del tono simpatico indotto dal calcio-antagonista.

Di conseguenza, l'associazione tra un antagonista selettivo dei recettori beta-1 adrenergici (atenololo) idrofilico e un potente calcio-antagonista (nifedipina) determina una riduzione addizionale della pressione arteriosa o un effetto antianginoso addizionale rispetto a quello dei singoli componenti.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento di atenololo è consistente, ma incompleto (circa 40-50%) con il picco di concentrazione plasmatica 2-4 ore dopo la dose. I livelli ematici di atenololo sono consistenti e soggetti a una lieve variabilità. Non risulta una significativa metabolizzazione epatica e più del 90% di atenololo assorbito raggiunge la circolazione sistemica in forma non modificata. L'emivita plasmatica è di circa 6 ore, ma può aumentare nei pazienti con grave insufficienza renale, poiché il rene è la principale via di eliminazione. L'atenololo penetra scarsamente nei tessuti a causa della sua bassa solubilità lipidica e la sua concentrazione nei tessuti cerebrali è bassa. La quota di atenololo legata alle proteine plasmatiche è minima (3%).

Dopo somministrazione orale, l'assorbimento della nifedipina risulta completo con il picco di concentrazione plasmatica circa 3 ore dopo ogni dosaggio. Il legame della nifedipina alle proteine plasmatiche è superiore al 90%. Risulta una significativa metabolizzazione epatica della nifedipina. L'emivita plasmatica della nifedipina in formulazione a lento rilascio è tra 6 e 11 ore.

L'uso concomitante di atenololo e nifedipina determina solo lievi effetti sulla farmacocinetica dei due componenti.

Negli anziani, la biodisponibilità sistemica e l'emivita di eliminazione di entrambi i componenti risultano aumentate.

Niften è efficace se somministrato sia una che due volte al giorno. La semplicità posologica facilita la compliance alla terapia da parte del paziente.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Con l'atenololo e la nifedipina è stata acquisita un'ampia esperienza clinica. Tutte le informazioni di rilievo sono riportate nei paragrafi specifici di questo documento.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Magnesio carbonato pesante, amido di mais, cellulosa microcristallina, lattosio, magnesio stearato, sodio laurilsolfato, gelatina, ipromellosa, polisorbato 80, macrogol 4000, titanio diossido (E 171), ossido di ferro rosso (E 172). Capsula: ossido di ferro rosso (E 172), titanio diossido (E 171), gelatina.

### **6.2 Incompatibilità**

Non note.

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro: 4 anni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister di (PVC) - (PVDC) e alluminio crudo opaco.  
Confezione da 28 capsule.

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

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AstraZeneca S.p.A.  
Palazzo Volta  
Via F. Sforza - Basiglio (MI).

## **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

AIC: 027854013

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di AIC: 1 febbraio 1993/Data di rinnovo: 1 febbraio 2007.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

29 Novembre 2007