



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

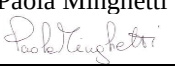
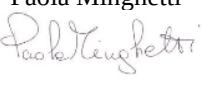
Istruzione Operativa per l'allestimento di Nifedipina sospensione orale

INDICE:

SOMMARIO

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	2
2. CARATTERISTICHE	2
4. INDICAZIONI D'USO	3
5. FORMULAZIONE	3
6. CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO	6
7. STABILITÀ DEL PREPARATO	6
8. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE	6
9. NOTE	6
10. SICUREZZA E SORVEGLIANZA	7
11. BIBLIOGRAFIA	7

STATO DELLE REVISIONI:

Rev.	Data	Modifica	Redazione	Verifica contenuti e conformità UNI EN ISO 9001 in vigore	Approvazione
00	18/03/2024	Prima emissione	Per il Gruppo di lavoro (Gabriele Bagaglini, Alessandro D'Arpino, Emilia Falcone, Marco Fortini, Paola Minghetti, Umberto Musazzi, Nicola Nigri, Viviana Lovat, Davide Zanon) il Coord. Area Scientifico- Culturale Galenica Clinica SIFO - Davide Zanon  e il Presidente SIFAP - Paola Minghetti 	Rappresentante della Direzione per la Qualità SIFO Paolo Serra 	Presidente SIFO Arturo Cavaliere  Presidente SIFAP Paola Minghetti 

**Questo documento è di proprietà di SIFO e SIFAP.
Ogni riproduzione, se non autorizzata esplicitamente, è vietata.**



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

La presente istruzione operativa -redatta da SIFAP e Area Scientifico-culturale Galenica SIFO- approvata da SIFAP e SIFO, riguarda l'allestimento di sospensioni per uso orale a base di Nifedipina, da allestire in caso di carenza del medicinale di origine industriale.

L'allestimento del preparato deve avvenire presso il laboratorio della farmacia, nel rispetto delle NBP.

La Nifedipina è un calcio-antagonista del gruppo 1,4 diidropiridinico ed è in grado di ridurre l'afflusso intracellulare transmembrana del calcio che si verifica attraverso i canali lenti del calcio. Agisce particolarmente sulle cellule miocardiche e su quelle muscolari delle arterie coronarie e dei vasi periferici di resistenza in particolare:

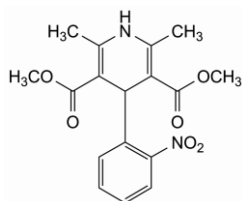
- a livello cardiaco la Nifedipina dilata le arterie coronarie, nello specifico i grandi vasi di conduttanza, ed anche i segmenti di parete libera da patologia nelle zone parzialmente stenotiche;
- a livello della muscolatura vasale riduce il tono prevenendone il vasospasmo.

Il risultato finale di queste azioni è un incremento del flusso ematico post-stenotico, un aumento dell'apporto di ossigeno e una riduzione delle resistenze periferiche (post-carico).

In terapia cronica, a lungo termine, la Nifedipina è anche in grado di prevenire lo sviluppo di nuove lesioni aterosclerotiche a livello coronarico.

2. CARATTERISTICHE

La Nifedipina è una polvere cristallina di colore giallo, insolubile in acqua, con un punto di fusione compreso tra 171-175°C ed un peso molecolare di 346,34 g/mol.



1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(2-nitrophenyl)-3,5-pyridinedicarboxylic acid dimethyl ester

C₁₇H₁₈N₂O₆

Assorbimento: dopo somministrazione orale la Nifedipina viene immediatamente e quasi completamente assorbita.

La biodisponibilità sistemica della Nifedipina somministrata per os è del 45-56% a causa dell'effetto del primo passaggio epatico. La massima concentrazione plasmatica e sierica viene raggiunta a 30-60 minuti. La contemporanea assunzione di alimenti ne ritarda l'assorbimento ma non lo riduce.

Distribuzione: la Nifedipina si lega per il 95% alle proteine plasmatiche (albumina).

Biotrasformazione: dopo somministrazione orale la Nifedipina viene metabolizzata a livello della parete intestinale e del fegato principalmente attraverso un processo ossidativo. I metaboliti ossidati non presentano attività farmacologica. La via di escrezione fondamentale della Nifedipina nella forma ossidata è quella renale, solo il 5-15% viene escreto attraverso la bile con le feci. Il farmaco non metabolizzato si trova in tracce (meno dello 0,1%) nelle urine.

SIFO-Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Servizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie - Via C.Farini 81, 20159 Milano - Tel. 02.6071934

SIFAP-Società Italiana Farmacisti Preparatori - Viale Piceno 18, 20129 Milano - Tel. 02.76115200

“ISTRUZIONE OPERATIVA PER L'ALLESTIMENTO DI NIFEDIPINA SOSPENSIONE ORALE”

Rev.00 del 18/03/2024

Pag. 2 di 8



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



SOCIETÀ
ITALIANA
FARMACISTI
PREPARATORI

Eliminazione: l'emivita di eliminazione è di 1,7-3,4 ore.

3. PRODOTTI IN COMMERCIO

NIFEDICOR 20 mg/mL gocce orali, soluzione (2 gocce contengono: 1 mg di Nifedipina)

100 mL di soluzione contengono:

Nifedipina g 2

Eccipiente: Polietilenglicole 200 q.b. a mL 100

4. INDICAZIONI D'USO

Trattamento della cardiopatia ischemica

- angina pectoris cronica-stabile (angina da sforzo)

- angina pectoris vasospastica (angina di Prinzmetal, angina variante)

Trattamento dell'ipertensione arteriosa

Trattamento delle crisi ipertensive

Trattamento della Sindrome di Reynaud (primaria e secondaria)

5. FORMULAZIONE

Attenzione: la formula sotto riportata contiene Nifedipina 10 mg/mL, il prodotto con AIC ha concentrazione pari a 20 mg/mL

5.1 Nifedipina 10 mg/mL soluzione orale 100 mL da Nifedipina polvere

Composizione quali-quantitativa	
100 mL di Nifedipina 10 mg/mL soluzione contengono	
Nifedipina polvere (conforme a Farmacopea)	g 1
Glicerina	mL 40
Polietilenglicole 400	q.b. a mL 100
Modus Operandi	
Allestire la preparazione in ambiente scarsamente illuminato a causa della sensibilità alla luce del principio attivo.	
• Disperdere la Nifedipina polvere in 50 mL di PEG400 agitando bene. • Aggiungere la glicerina. • Sotto agitazione portare su piastra riscaldante a 95°C fino a completa dispersione del principio attivo. • Lasciare raffreddare a temperatura ambiente. • Trasferire in un cilindro graduato e portare a volume con PEG400.	



Confezionamento primario	Flacone di vetro ambrato
Etichettatura	Uso interno
Durata della preparazione	35 giorni T ambiente
Avvertenza per l'uso	Agitare prima dell'uso

Riportare in etichetta la concentrazione finale indicando “Attenzione la concentrazione di questo preparato è diversa da quella del medicinale Nifedidor, per assumere la posologia corretta verificarla con il medico o con il farmacista”.

5.2 Nifedipina 10 mg/mL soluzione orale 60 mL da Nifedipina compresse

Attenzione: la formulazione sotto riportata dovrebbe essere allestita solo in caso di mancanza della materia prima polvere. Le compresse in commercio sono a rilascio modificato quindi la frantumazione generalmente è da evitare.

Attenzione: la formula sotto riportata contiene Nifedipina 10 mg/mL, il prodotto con AIC ha concentrazione pari a 20 mg/mL.

Composizione quali-quantitativa	
100 mL di Nifedipina 10 mg/mL soluzione contengono	
Nifedipina cpr crono a rilascio modificato 30 mg	20 cpr
Glicerina	mL 24
Polietilenglicole 400	q.b. a mL 60
Modus Operandi	
Allestitire la preparazione in ambiente scarsamente illuminato a causa della sensibilità alla luce del principio attivo. ● Frantumare le compresse in un mortaio generando una polvere uniforme. ● Disperdere la polvere ottenuta in 30 mL di PEG400 agitando bene. ● Aggiungere la glicerina alla precedente sospensione. ● Sotto agitazione portare su piastra riscaldante a 95°C fino a completa dispersione del principio attivo. ● Lasciare raffreddare a temperatura ambiente. ● Trasferire in un cilindro graduato e portare a volume con PEG400.	
Confezionamento primario	Flacone di vetro ambrato
Etichettatura	Uso interno
Durata della preparazione	35 giorni T ambiente
Avvertenza per l'uso	Agitare prima dell'uso



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



Riportare in etichetta la concentrazione finale indicando “Attenzione la concentrazione di questo preparato è diversa da quella del medicinale Nifedidor, per assumere la posologia corretta verificarla con il medico o con il farmacista”.

5.3 Nifedipina 4 mg/mL sospensione orale 100 mL da Nifedipina polvere

Attenzione: la formula sotto riportata contiene Nifedipina 4 mg/mL, il prodotto con AIC ha concentrazione pari a 20 mg/mL.

Composizione quali-quantitativa	
100 mL di Nifedipina 4 mg/mL sospensione contengono	
Nifedipina polvere (da Farmacopea)	mg 400
Syrspend SF pH4	q.b. a ml 100
Modus Operandi	
Allestire la preparazione in ambiente scarsamente illuminato a causa della sensibilità alla luce del principio attivo. - Disperdere la Nifedipina polvere in un mortaio aggiungendo piccole dosi crescenti di Syrspend al fine di garantire una sospensione omogenea. - Trasferire in un cilindro graduato e portare a volume con Syrspend.	
Confezionamento primario	Flacone di vetro ambrato
Etichettatura	Uso interno
Durata della preparazione	90 giorni T ambiente
Avvertenza per l'uso	Agitare prima dell'uso

Riportare in etichetta la concentrazione finale indicando “Attenzione la concentrazione di questo preparato è diversa da quella del medicinale Nifedidor, per assumere la posologia corretta verificarla con il medico o con il farmacista”.

Dispositivi e attrezzature necessari all'operazione di allestimento:

Al fine di evitare contaminazioni crociate è opportuno lavorare in aree separate e dedicate, adoperando attrezzature correttamente disinfettate e DPI ad uso esclusivo.

Si consiglia l'uso di:

- Guanti monouso
- Cappa chimica o Maschera con filtro antiparticolato
- Occhiali protettivi a tenuta
- Camice o tuta protettiva

Si veda anche la Scheda di Sicurezza della Nifedipina.



**SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE**



6. CONTROLLI SUL PRODOTTO FINITO

- Verifica della correttezza delle procedure eseguite
- Controllo dell'aspetto
- Controllo del confezionamento in particolare della sua tenuta
- Verifica della corretta compilazione dell'etichetta
- Controllo della ridispersibilità delle fasi in caso di sospensione

7. STABILITÀ DEL PREPARATO

35 giorni Temperatura ambiente per la soluzione allestita con glicerina e PEG400.

La soluzione di Nifedipina è stabile fino a una lunghezza d'onda di 475 nm e la fotolisi inizia a 450 nm e aumenta considerevolmente fino a 400 nm. La Nifedipina viene convertita in un derivato nitrosofenilpiridinico farmacologicamente inattivo quando esposto alla luce del giorno e alla luce artificiale di determinate lunghezze d'onda. Si raccomanda pertanto di lavorare a ridotta illuminazione.

Il farmacista può valutare per l'allestimento della sospensione orale di Nifedipina l'impiego di "basi pronte" quali: Base liquida per sospensione Acef; Base per sospensione orale Galeno; Fast Oral Solution Wagner – Farmalabor; SyrSpend SF PH4 Fagron; o altre analoghe; in questo caso assegna la data ultima di utilizzazione anche in base a indicazioni e/o studi di stabilità forniti dal produttore stesso e procede con i controlli sul prodotto finito previsti al punto 6.

8. REGIME DI DISPENSAZIONE E FONTI NORMATIVE

- Regime di dispensazione: ricetta ripetibile in base al p.to 8 della Tabella N. 4 della FU XII edizione.
- Allestito come Magistrale: applicare la Tariffa Nazionale dei Medicinali - TNM prezzo scorporato in etichetta.
- D.M. del 17 maggio 2018 (Gazzetta Ufficiale n. 129 del 6 giugno – Suppl. Ordinario. n. 27) Aggiornamento della Farmacopea Ufficiale della Repubblica italiana: inserimento della Nifedipina soluzione orale tra le sostanze medicinali di cui le farmacie devono essere provviste obbligatoriamente (Tabella 2).

9. NOTE

- Base liquida per sospensione Acef – Composizione qualitativa: acqua, amido modificato, benzoato di sodio (<0,1%), acido citrico, sucralosio e aroma di arancia. pH: 4.0 - 5.0. Forma fisica: liquida pronta all'uso. Adatta per principi attivi acido-stabili. Contiene conservanti per garantire una maggiore conservazione.
- Base per sospensione orale Galeno – Composizione qualitativa: acqua purificata, cellulosa microcristallina, gomma xantana, acido citrico, sodio fosfato, potassio sorbato, carragenina, nipagina, carbossimetilcellulosa, simeticone, nipasolo. pH: 3,5 – 4,5. Sinonimo: veicolo per sospensione orale senza aroma. Incompatibilità: incompatibile con attivi che necessitano di pH basico.



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE



- Fast Oral Solution Wagner Farmalabor - Composizione qualitativa: carbossimetilcellulosa sodica, sorbitolo polvere, ciclodestrina, aroma lampone, glicerolo, acqua preservata, acido citrico, sodio citrato biidrato trisodico. pH: 5,5 - 5,9. Confezionare in bottiglie di vetro ambrato; per la somministrazione si può utilizzare un misurino. Conservare a temperatura ambiente.
- SyrSpend SF PH4 Fagron - Composizione qualitativa: acqua purificata, amido di mais modificato, sucralosio, sodio benzoato (<0,1%), acido citrico, simeticone, sodio citrato, acido malico, aroma ciliegia (solo nel SyrSpend SF PH4 Liquid Cherry). pH: 4,2 tamponato. Confezionare in packaging con tappo anti-bambino, chiusura mediante sigillo con adattatore per siringa dosatrice.

10. SICUREZZA E SORVEGLIANZA

Tossicità acuta: la tossicità acuta è stata indagata in varie specie animali ed in particolare nel topo (DL50=494 mg/Kg).

Tossicità subacuta e subcronica: la somministrazione orale giornaliera a ratti (50 mg/kg di peso) ed a cani (100 mg/kg di peso) per periodi rispettivamente di 13 e 4 settimane è stata tollerata senza la comparsa di effetti tossici.

Carcinogenesi: uno studio a lungo termine sui ratti (2 anni) non ha fornito evidenze di alcun effetto cancerogeno della Nifedipina.

Mutagenicità: per valutare l'effetto mutageno sono stati eseguiti sul topo il test di Ames, il test della dominanza letale ed il test del micronucleo. Non è stato possibile evidenziare alcun effetto mutageno della Nifedipina.

Tossicologia della riproduzione: è stato dimostrato che la Nifedipina ha un effetto teratogeno nel ratto e nel coniglio. Tutte le dosi associate ad effetti teratogeni o tossici su embrione e feto negli animali erano tossiche per la madre e di parecchio superiori alla massima dose consigliata nell'uomo.

Gli eventi avversi vanno comunicati mediante La Rete Nazionale di Farmacovigilanza
<https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse>

11. BIBLIOGRAFIA

- Geiger CM, Sorenson B, Whaley P. Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF. Int J Pharm Compd. 2015;19:420-7.
- Allen LV. The Art, Science, and Technology of Pharmaceutical Compounding. 4th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2012.
- Trissel LA. Trissel's™ Stability of Compounded Formulations. 5th ed. Washington, DC: American Pharmacists Association, 2012.
- Parfitt K, Martindale W. Martindale: The Complete Drug Reference. 37th ed. London: Pharmaceutical Press, 2011.
- Council of Europe. Pharmaceutical preparations. European Pharmacopoeia. 11th ed. Strasbourg, 2023.
- Banca dati nazionale: <https://gallery.farmadati.it/Home.aspx>
- RCP AIFA: <https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/home>
- Norme di buona preparazione FU XII Ed.
- Farmacopea Ufficiale XII ed. Tabelle n. 2 e n. 4.
- International Journal of Pharmaceutical Compounding, Nifedipine 10-mg/mL Oral Suspension Allen Loyd V Jr Sep/Oct 2011 Pg. 423 <https://ijpc.com/Abstracts/Abstract.cfm?ABS=3366>



**SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACIA
OSPEDALIERA E DEI SERVIZI FARMACEUTICI
DELLE AZIENDE SANITARIE**



- Paul J. Dentinger, Chand F. Swenson, Nasr H. Anaizi, Stability of Nifedipine in an extemporaneously compounded oral solution, *American Journal of Health-System Pharmacy*, Volume 60, Issue 10, 15 May 2003, Pages 1019–1022.
- Prontuario Galenico Burlo Garofalo SIFO:
https://www2.burlo.trieste.it/prog/index.php?option=com_content&view=article&id=3&Itemid=168
- 1,4-Dihydropyridine Antihypertensive Drugs: Recent Advances in Photostabilization Strategies, Michele De Luca, Giuseppina Ioele, Gaetano Ragno
- Geiger CM, Sorenson B, Whaley P. Stability Assessment of 10 Active Pharmaceutical Ingredients Compounded in SyrSpend SF. *Int J Pharm Compd.* 2015;19:420-7.
- <http://www.uspbpep.com/>
- Nifedipine oral suspension British Pharmacopoeia.