

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitrendipino STADA 20 mg comprimidos EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 20 mg de nitrendipino.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido contiene hasta 0,16 mg de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Comprimidos redondos, de color amarillo claro y con ranura en una de las caras.

El comprimido se puede dividir en mitades iguales.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial y de la hipertensión arterial sistólica aislada del anciano

4.2. Posología y forma de administración

El tratamiento se realizará de forma individual, según la gravedad de la enfermedad. La dosis habitual es 1 comprimido, una vez al día (por la mañana). Si se necesitaran dosis más elevadas, se recomienda un aumento gradual de la dosis diaria hasta 2 comprimidos de nitrendipino 20 mg (1 comprimido con el desayuno y otro con la cena).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de nitrendipino en niños y adolescentes de menos de 18 años de edad.

Insuficiencia hepática

El nitrendipino se metaboliza en el hígado, por lo que se recomienda que los pacientes con hepatopatía inicien el tratamiento con la dosis más baja de 10 mg de nitrendipino (1/2 comprimido de Nitrendipino STADA 20 mg comprimidos EFG) y controlar la respuesta al tratamiento (ver sección 4.4, 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis. (ver sección 4.4, 5.2).

Administración y duración tratamiento:

En general, el comprimido se ingiere sin masticar con ayuda de un poco de líquido (que no sea zumo de pomelo) después de tomar alimento (ver sección 4.5).

En caso de administración concomitante con inhibidores o inductores del CYP 3A4 se recomienda ajustar la dosis de nitrendipino o bien no usar nitrendipino (ver sección 4.5).

4.3. Contraindicaciones

Nitrendipino está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver sección 4.4, 6.1).
- Angina de pecho inestable y en las cuatro semanas siguientes a un episodio de infarto agudo de miocardio.
- Embarazo y lactancia (ver sección 4.6).

En base a la experiencia con otros calcioantagonistas de estructura similar, no se administrará nitrendipino conjuntamente con rifampicina (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia cardíaca descompensada

Los pacientes con insuficiencia cardíaca descompensada se tratarán con precaución.

Insuficiencia hepática

En caso de insuficiencia hepática grave, pueden potenciarse y prolongarse los efectos de nitrendipino. Por ello, en estos casos, se deberá monitorizar la presión arterial con frecuencia durante el tratamiento. En pacientes de edad avanzada, pacientes con insuficiencia hepática, y aquellos que ya han sido tratados con antihipertensivos, es necesario iniciar el tratamiento con una dosis baja, con estricto control médico (ver sección 4.2, 5.1).

Angina de pecho

Al igual que con otras sustancias vasodilatadoras, y especialmente al inicio del tratamiento, al tomar nitrendipino puede presentarse angina de pecho muy raramente (información procedente de comunicaciones espontáneas). Los datos de estudios clínicos confirman que la incidencia de angina de pecho es poco frecuente (ver sección 4.8).

Nitrendipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por ello, los medicamentos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden alterar el efecto de primer paso o el aclaramiento de nitrendipino (ver sección 4.5).

Los fármacos inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4 y que, por tanto, pueden ocasionar concentraciones plasmáticas aumentadas de nitrendipino son, p. ej.:

- antibióticos macrólidos (p.ej., eritromicina),
- inhibidores de la proteasa anti-VIH (p.ej., ritonavir),
- antidepresivos (p.ej., fluoxetina, nefazodona),
- antimicóticos azólicos (p.ej., ketoconazol),
- quinupristina/dalfopristina,
- ácido valproico,
- cimetidina y ranitidina.

Si se administra nitrendipino conjuntamente con estos medicamentos, se deberá monitorizar la presión arterial y, si es necesario, se deberá considerar la reducción de la dosis de nitrendipino (ver sección 4.5).

Nitrendipino STADA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitrendipino se metaboliza a través del citocromo P450 3A4, localizado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Por ello, los medicamentos que influyen en este sistema enzimático pueden alterar el efecto de primer paso o el aclaramiento de nitrendipino (ver sección 4.4).

Cuando se administre nitrendipino con alguno de los medicamentos relacionados a continuación, se tendrá en cuenta el grado y la duración de la interacción:

Rifampicina

De la experiencia con nifedipino, un calcioantagonista de estructura similar a la del nitrendipino, cabe esperar que la rifampicina acelere el metabolismo del nitrendipino debido a la inducción enzimática. Por este motivo, si se administra conjuntamente con rifampicina, la eficacia del nitrendipino estará disminuida y está contraindicado el tratamiento concomitante con estos dos medicamentos (ver sección 4.3).

Antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina)

No se han realizado estudios específicos de interacción entre nitrendipino y antibióticos macrólidos. Ciertos antibióticos macrólidos son conocidos por inhibir el sistema del citocromo P450 3A4 mediado por el metabolismo de otros fármacos. Por tanto, no se puede excluir un potencial aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino cuando se administran ambos fármacos (ver sección 4.4).

La azitromicina aunque está relacionada estructuralmente con la clase de antibióticos macrólidos no inhibe el CYP3A4.

Inhibidores de la proteasa Anti-VIH (p.ej. Ritonavir)

No se ha realizado un estudio clínico que investigue el potencial de interacción entre nitrendipino y ciertos inhibidores de la proteasa Anti-VIH. Se conoce que los fármacos de esta clase inhiben el sistema del citocromo P450 3A4. Por tanto, no se puede excluir un potencial aumento de las concentraciones plasmáticas de nitrendipino cuando se administran ambos fármacos (ver sección 4.4).

Antimicóticos tipo azol (p. ej. ketoconazol)

No se ha realizado un estudio que investigue el potencial de interacción entre nitrendipino y ciertos antimicóticos tipo azol. Los fármacos de esta clase son conocidos por inhibir el sistema del citocromo P450 3A4 y se han comunicado varios tipos de interacciones con otros calcioantagonistas del tipo dihidropiridina. Por tanto, cuando se administran oralmente con nitrendipino, no se puede excluir un aumento sustancial en la biodisponibilidad sistémica de nitrendipino debido a un descenso en el metabolismo de primer paso (ver sección 4.4).

Nefazodona

No se han realizado estudios formales que investiguen el potencial de interacción entre nitrendipino y nefazodona. Se ha observado que este antidepresivo es un inhibidor potente del citocromo P450 3A4. Por tanto, no se puede excluir un aumento de las concentraciones plasmáticas de nitrendipino cuando se administran ambos fármacos (ver sección 4.4).

Fluoxetina

En base a la experiencia con el calcioantagonista nimodipino, la administración de éste con el antidepresivo fluoxetina produjo un aumento de aproximadamente un 50% de la concentración plasmática de nimodipino. La exposición a fluoxetina estuvo marcadamente disminuida, mientras que su metabolito activo norfluoxetina no se modificó. Por tanto, no se puede excluir un aumento de la concentración plasmática de nitrendipino cuando se administran estos dos medicamentos (ver sección 4.4).

Quinupristina / Dalfopristina

En base a la experiencia con el calcioantagonista nifedipino, la administración simultánea de quinupristina / dalfopristina y nitrendipino puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de nitrendipino (ver sección 4.4).

Ácido valproico

No se han realizado estudios específicos para investigar las interacciones potenciales entre nitrendipino y ácido valproico. Dado que se ha demostrado que el ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas del nimodipino, un calcioantagonista estructuralmente similar a nitrendipino, debido a la inhibición del enzima, no se puede excluir un aumento en las concentraciones plasmáticas y por tanto, un aumento en la eficacia (ver sección 4.4).

Cimetidina, Ranitidina

La cimetidina y en menor medida la ranitidina, pueden aumentar la concentración plasmática de nitrendipino y por lo tanto, potenciar los efectos del nitrendipino (ver sección 4.4).

Sustancias que inducen el sistema del citocromo P450 3A4

Los medicamentos antiepilépticos como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína inducen al citocromo P450 3A4, por lo que en caso de administrarse simultáneamente cabe esperar una reducción del nivel plasmático de nitrendipino.

Relajantes musculares

La duración e intensidad de acción de los relajantes musculares, como pancuronio, pueden aumentar bajo el tratamiento con nitrendipino.

Fármacos antihipertensivos

Nitrendipino puede aumentar el efecto reductor de la presión arterial de los antihipertensivos administrados concomitantemente como:

- diuréticos,
- betabloqueantes,
- inhibidores del ECA,
- antagonistas de los receptores de la angiotensina 1 (AT1),
- otros antagonistas del calcio,
- bloqueantes alfa-adrenérgicos,
- inhibidores de la PDE5,
- alfa-metildopa.

Digoxina

La administración simultánea de nitrendipino y digoxina puede producir una disminución de la eliminación de la digoxina y, en consecuencia, un incremento de los niveles plasmáticos de ésta. En estos casos, se debe considerar el diagnóstico de intoxicación digitálica y, en caso de necesidad, ajustar la dosis de digoxina en función de los niveles plasmáticos observados.

Interacción con los alimentos:

Zumo de pomelo

El zumo de pomelo inhibe el sistema del citocromo P450 3A4. La administración de antagonistas del calcio dihidropiridínicos junto con zumo de pomelo da lugar a concentraciones plasmáticas elevadas debido a un metabolismo de primer paso disminuido o a un aclaramiento reducido. Por este motivo, el efecto hipotensor puede estar incrementado. En base a la experiencia con nisoldipino, un antagonista del calcio de estructura similar, este efecto puede durar al menos 3 días después de la última ingestión del zumo de pomelo.

Por tanto, debe evitarse la ingestión de pomelo/zumo de pomelo mientras se está tomando nitrendipino (ver sección 4.2).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay información suficiente sobre la utilización de nitrendipino en mujeres embarazadas. Los estudios en animales mostraron toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En los estudios realizados en

animales, con dosis de nitrendipino claramente tóxicas para la madre, se evidenciaron malformaciones (ver sección 5.3).

Nitrendipino está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

Nitrendipino se excreta en leche materna; los efectos del nitrendipino en el lactante se desconocen, por lo que está contraindicado su uso durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

En casos aislados de fertilización *in vitro*, se ha asociado a los calcioantagonistas como el nitrendipino con cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides que pueden llegar a producir una alteración de la función espermática. En hombres en los que existen antecedentes de fracaso repetidos de paternidad mediante fertilización *in vitro* y en los que no pueda encontrarse otra explicación, los calcioantagonistas deben ser considerados como una razón posible.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El nitrendipino puede, variando la intensidad según el individuo, limitar la capacidad para conducir automóviles o manejar maquinaria. Esto suele ocurrir al inicio del tratamiento, al cambiar de medicación. El riesgo se acentúa si se ingieren simultáneamente bebidas alcohólicas.

4.8. Reacciones adversas

La información de seguridad procedente de ensayos clínicos y del seguimiento post-comercialización o de cualquier otra fuente se analizan e incluyen en esta sección. Las frecuencias de aparición se calculan a partir del análisis de los ensayos clínicos o se han estimado a partir del seguimiento post-comercialización.

Las reacciones adversas observadas, clasificadas como "frecuentes" ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) incluyeron cefalea, palpitaciones, vasodilatación, edema, flatulencias, sensación de malestar y reacciones de ansiedad. A excepción de la sensación de malestar y de las reacciones de ansiedad, las reacciones adversas son atribuibles al modo de acción del nitrendipino.

Las reacciones adversas más graves, observadas con una frecuencia de $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, son: hipotensión, angina de pecho (dolor torácico) y reacción alérgica, incluyendo angioedema. En función de su evolución, estas reacciones adversas pueden requerir atención médica inmediata.

Las reacciones adversas frecuentes se observaron con una frecuencia inferior al 3%, a excepción del edema (6,2%), cefalea (4,7%) y vasodilatación (3,0%).

La frecuencia de las reacciones adversas registradas se basa en estudios controlados con placebo y con nitrendipino, clasificadas por categorías de frecuencia CIOMS III (base de datos de estudios clínicos: nitrendipino n = 824; placebo n = 563).

Se han notificado casos espontáneos de hiperplasia gingival, por lo que se ha estimado una frecuencia de $< 1/400$.

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes (1/10),
Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$),
Foco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$),
Raras (1/10.000 a $< 1/1.000$),

Muy raras (<1/10.000)

Tabla 1:		
Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica incluyendo reacciones cutáneas y edema/angioedema alérgico
Trastornos psiquiátricos	Ansiedad	Trastornos del sueño
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo Migraña Mareos Somnolencia Hipoestesia
Trastornos oculares		Trastornos visuales
Trastornos del oído y del laberinto		Acufenos
Trastornos cardíacos	Palpitaciones	Angina de pecho Dolor torácico Taquicardia
Trastornos vasculares	Edema Vasodilatación	Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Disnea Epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Flatulencia	Dolor gastrointestinal y abdominal Diarrea Náuseas Vómitos Sequedad de boca Dispepsia Estreñimiento Gastroenteritis Hiperplasia gingival
Trastornos hepatobiliares		Aumento transitorio de las enzimas hepáticas
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Mialgia
Trastornos renales y urinarios		Poliuria
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Malestar	Dolor inespecífico

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas del medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han observado los siguientes síntomas en caso de sobredosificación severa o intoxicación: incremento de erupciones cutáneas, dolor de cabeza, reducción de la presión arterial (con colapso circulatorio) y alteración del ritmo cardiaco (taquicardia o bradicardia).

Tratamiento

Se aconseja como medida terapéutica inicial, el lavado gástrico seguido de instilación de carbón vegetal activo. Se deberán vigilar las funciones vitales. En caso de disminución extrema de la presión arterial, se recomienda la administración de dopamina y noradrenalina. Se deberán vigilar posibles efectos secundarios de las catecolaminas (en particular alteraciones del ritmo cardiaco).

En caso de bradicardia, como suele ocurrir en los casos de sobredosificación o intoxicación con otros antagonistas del calcio, se deberá administrar atropina u orciprenalina.

Se ha demostrado que en caso de intoxicación con otros antagonistas del calcio, la administración repetida por vía intravenosa de 10 ml de gluconato cálcico o cloruro cálcico al 10%, seguido de infusión gota a gota (cuidado con la hipercalcemia) mejora rápidamente los síntomas. Las catecolaminas han sido ocasionalmente eficaces, únicamente a altas dosis. El tratamiento posterior sólo irá determinado por los síntomas más destacables. La desintoxicación extracorporea no es prometedora (ver sección 5.2) y no hay experiencia con este tipo de tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antagonistas del calcio (código ATC: C08CA).

El nitrendipino es un calcioantagonista del grupo de las dihidropiridinas 1-4 que actúa como agente antihipertensivo. El mecanismo de acción del nitrendipino reside en la inhibición del flujo de iones de calcio al tejido muscular liso vascular. Esto conlleva los efectos farmacológicos siguientes: protección contra un flujo aumentado de calcio en el tejido, inhibición de la contracción muscular vascular dependiente del calcio miogénico, reducción de la resistencia periférica vascular, disminución de la presión arterial patológicamente alta, efecto natriurético suave, particularmente al inicio del tratamiento.

En un estudio europeo doble ciego y controlado con placebo (Syst -Eur) sobre la hipertensión arterial sistólica en pacientes mayores de 60 años, se han evaluado los efectos del tratamiento antihipertensivo en un total de 4.695 pacientes. El tratamiento se inició con dosis antihipertensivas de nitrendipino y se asoció, en caso necesario (es decir, aproximadamente en un 40% de los casos) con un inhibidor del enzima de conversión de la angiotensina, incluso con un diurético. El tratamiento antihipertensivo mejoró significativamente la morbilidad cardiovascular, observándose:

- Una reducción del 44% (IC del 95% 14-63) en el número de accidentes vasculares cerebrales no fatales,
- Una reducción del 42% (IC del 95% 17-60) en el número de accidentes vasculares cerebrales fatales y no fatales,
- Una reducción del 26% (IC del 95% 3-44) en el número de acontecimientos cardíacos fatales y no fatales.

En la población estudiada, el tratamiento de 1.000 pacientes de edad avanzada con HTA sistólica durante 2 años previno, como promedio respecto a una población no tratada, 12 accidentes vasculares cerebrales (IC del 95% 4-19) y 21 acontecimientos cardiovasculares importantes (IC del 95% 9-34).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

El nitrendipino se absorbe con rapidez y casi completamente (88%). Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan entre 1 y 3 horas después de la administración, obteniéndose niveles plasmáticos entre 4,7µg/l (dosis: 10 mg) y 6,1 y 19 µg/l (dosis: 20 mg).

La biodisponibilidad es del 20-30% debido a un considerable efecto de 1^{er}. paso. El nitrendipino se une a las proteínas plasmáticas (albúmina) entre el 96-98%, por lo tanto no es dializable. El volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario es aproximadamente 5-9 l/kg, así que la hemoperfusión o la plasmaféresis no son eficaces.

El nitrendipino se metaboliza casi completamente en el hígado, principalmente por procesos oxidativos. Los metabolitos son inactivos. Menos del 0,1% de la dosis oral se excreta como nitrendipino inalterado en la orina. El nitrendipino se excreta principalmente por vía renal en forma de metabolitos (alrededor del 77% de la dosis oral), y el resto por la vía biliar con las heces.

La vida media de eliminación del nitrendipino comprimidos es entre 8 y 12 h. No se ha observado acumulación del principio activo o de sus metabolitos. En pacientes con enfermedad hepática crónica, puesto que el nitrendipino se elimina principalmente por vía metabólica, se observaron niveles plasmáticos elevados. Sin embargo, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal alterada.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos efectuados en diferentes animales por vía oral para estudiar la toxicidad aguda, subaguda, crónica y subcrónica no evidenciaron efectos tóxicos. En estudios de toxicidad reproductiva no se observaron efectos teratogénicos o embriotóxicos, ni se vio afectada la fertilidad de los animales. Únicamente, en un estudio piloto en monos y a dosis claramente tóxicas para la madre de 100 mg/Kg, se observaron alteraciones teratogénicas a nivel de esqueleto, sin embargo, no se observaron dichas alteraciones a dosis de 30 mg/kg. El nitrendipino no mostró propiedades mutagénicas.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Almidón de maíz,
celulosa microcristalina,
povidona,
laurilsulfato sódico,
estearato de magnesio

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Este preparado, conservado en su envase original y en condiciones normales de humedad y temperatura, tiene una caducidad de 60 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

El principio activo es sensible a la luz, por ello, se recomienda mantener el comprimido protegido en el blíster dentro del envase original, hasta el momento de la toma.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster aluminio / PP. Envase con 30 comprimidos ranurados.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio STADA, S.L.
Frederic Mompou, 5
08960 Sant Just Desvern
(Barcelona).

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nitrendipino STADA 20 mg comprimidos EFG, N°Reg.: 58.172

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Enero 1.998.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2018