



FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nitrendipino ratiopharm-20 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un comprimido contiene 20 mg de nitrendipino.

Excipientes:

Cada comprimido de 20 mg contiene 120 mg de lactosa monohidrato, 100 mg de almidón de maíz sin gluten y 12 mg de almidón glicolato sódico

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos

Comprimidos de color amarillo, redondos, biconvexos y ranurados en cruz por una cara

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).

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 ratiopharm) y controlar la respuesta al tratamiento (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Propiedades farmacocinéticas").

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo", "Propiedades farmacocinéticas").

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 "Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción").



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 *"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

4.3 Contraindicaciones

Nitrendipino está contraindicado en casos de:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*, *"Datos farmacéuticos"*).
- Angina de pecho inestable y en las cuatro semanas siguientes a un episodio de infarto agudo de miocardio.
- Embarazo y lactancia (ver *"Embarazo y lactancia"*).

En base a la experiencia con otros calcioantagonistas de estructura similar, no se administrará nitrendipino conjuntamente con rifampicina (ver *"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

En pacientes ancianos, 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 *"Posología y Forma de administración"* y *"Propiedades farmacocinéticas"*).

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.

Nitrendipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P4503A4. Por ello, los medicamentos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden alterar el efecto de primer paso o el aclaramiento de nitrendipino (ver *"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Los fármacos inhibidores del sistema del citocromo P4503A4 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),
- antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol),
- quinupristina / dalfopristina,
- ácido valpróico,
- cimetidina y ranitidina.

Si se administra nitrendipino conjuntamente con estos fármacos, se deberá monitorizar la presión arterial y, si es necesario, se deberá considerar la reducción de la dosis de nitrendipino (ver *"Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción"*).

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Nitrendipino se metaboliza a través del citocromo P4503A4, 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 *"Advertencias y precauciones especiales de empleo"*).

Cuando se administre nitrendipino con alguno de los medicamentos relacionados a continuación, se tendrán 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 “*Contraindicaciones*”).

Interacción con otros medicamentos

El efecto hipotensor de nitrendipino se puede potenciar por acción de los otros medicamentos antihipertensivos.

Se ha demostrado que la administración concomitante de medicamentos inductores o inhibidores del citocromo P4503A4, modifican –reduciendo o aumentando- la biodisponibilidad del nitrendipino. Por lo tanto, se deberá controlar la presión arterial y en consecuencia ajustar la dosis del mismo.

Sustancias que inhiben el sistema del citocromo P450 3A4

Debido a su efecto inhibitor sobre el sistema del citocromo P4503A4, los antibióticos macrólidos como la eritromicina, inhibidores de la proteasa del VIH como el ritonavir, los antimicóticos azólicos como ketoconazol, la fluoxetina, la quinupristina, la dalfopristina, el ácido valpróico, la cimetidina o la ranitidina, pueden incrementar los niveles plasmáticos de nitrendipino.

Sustancias que inducen el sistema del citocromo P450 3A4

Los medicamentos antiepilépticos como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína inducen al citocromo P4503A4, por lo que en caso de administrarse simultáneamente cabe esperar una reducción del nivel plasmático de nitrendipino.

Efectos de nitrendipino sobre el metabolismo de otros fármacos

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 digitalica y, en caso de necesidad, ajustar la dosis de digoxina en función de los niveles plasmáticos observados.

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.

Interacción con los alimentos:

El zumo de pomelo inhibe el sistema del citocromo P4503A4. 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 "Posología y método de administración"*).

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

Nitrendipino ratiopharm está contraindicado durante el embarazo (*ver "Contraindicaciones"*).

Lactancia:

Nitrendipino ratiopharm está contraindicado durante la lactancia (*ver "Contraindicaciones"*).

Fertilización in vitro:

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

A continuación se relacionan las reacciones adversas registradas en estudios controlados con placebo con nitrendipino, clasificadas por categorías de frecuencia CIOMS III (base de datos de estudios clínicos: nitrendipino n=824; placebo n=563; fecha: 27 de septiembre de 2006):

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

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.



Tabla 1:

Descripción clínica	Frecuentes ≥ 1% a < 10%	Poco frecuentes ≥ 0,1% a < 1%	Desconocidas
TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO			
Reacciones de hipersensibilidad aguda		Reacción alérgica incluyendo reacciones cutáneas y edema/angioedema alérgico	
TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS			
Trastornos de la conducta y trastornos del sueño	Ansiedad	Trastornos del sueño	
TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO			
Síntomas cerebrovasculares inespecíficos	Cefalea	Vértigo	
Síntomas neurológicos inespecíficos		Migraña	
Alteración inespecífica de la percepción periférica		Mareos	
		Somnolencia	
		Hipoestesia	
TRASTORNOS OCULARES			
Trastornos oculares inespecíficos		Trastornos visuales	
TRASTORNOS DEL OÍDO Y DEL LABERINTO			
Trastornos inespecíficos del oído		Acúfenos	
TRASTORNOS CARDIACOS			
Síntomas cardiacos inespecíficos		Angina de pecho	
Arritmias inespecíficas	Palpitaciones	Dolor torácico	
		Taquicardia	
TRASTORNOS VASCULARES			
Síntomas vasculares inespecíficos	Edema	Hipotensión	
	Vasodilatación		
TRASTORNOS RESPIRATORIOS, TORÁCICOS Y MEDIASTÍNICOS			
Síntomas del tracto respiratorio		Disnea	
		Epistaxis	
TRASTORNOS GASTROINTESTINALES			
Síntomas gastrointestinales	Flatulencia	Dolor gastrointestinal y abdominal	
		Diarrea	
		Náuseas	

Tabla 1:

Descripción clínica	Frecuentes ≥ 1% a < 10%	Poco frecuentes ≥ 0,1% a < 1%	Desconocidas
		Vómitos Sequedad de boca Dispepsia Estreñimiento Gastroenteritis	
TRASTORNOS HEPATOBILIARES			
Reacciones hepáticas leves a moderadas		Aumento transitorio de las enzimas hepáticas	
TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS Y DEL TEJIDO CONJUNTIVO			
Trastornos musculares inespecíficos		Mialgia	
TRASTORNOS RENALES Y URINARIOS			
Trastornos urinarios		Poliuria	
TRASTORNOS GENERALES Y ALTERACIONES EN EL LUGAR DE ADMINISTRACIÓN			
Malestar general	Malestar	Dolor inespecífico	

En estudios post-comercialización (fecha 30 de Septiembre de 2006) se ha reportado algún caso de hiperplasia gingival.

4.9 Sobredosis

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).

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 apartado 5.2) y no hay experiencia con este tipo de tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farma-coterapeutico: 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 4,7 µg/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

Lactosa monohidrato
Almidón de maíz
Copolímero de acetato de vinilo y vinil-pirrolidona
Almidón glicolato de sodio
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Alcohol etílico

6.2. Incompatibilidades

No aplicable.

6.3. Período de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC / Aluminio.
Envases de 30 ó 500 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

ratiopharm España, S.A.
Avda. de Burgos 16-D

28036 Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN)

Nª Registro: 58.647

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

Octubre de 1992

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ENERO 2010