

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

VASONASE Retard 40 mg Cápsulas duras de liberación modificada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Nicardipino Hidrocloruro, 40 mg

Excipientes: Sacarosa, 99,7 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras de liberación modificada

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la hipertensión arterial esencial, moderada o leve.

Prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea.

Prevención y tratamiento de la isquemia por infarto cerebral y sus secuelas.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis se debe de ajustar individualmente para cada paciente dependiendo de la respuesta terapéutica obtenida.

Nicardipino se debe tomar con líquidos y se debe tragar entero.

Vasonase Retard está formado por sistemas de liberación rápida y sistemas de liberación lenta del principio activo, que permiten alcanzar una concentración de nicardipino eficaz y sostenida en el tiempo, cuando se administra dos veces al día.

Hipertensión arterial: La dosis debe ajustarse en cada paciente según la respuesta de su tensión arterial.

Debe iniciarse el tratamiento con una dosis de 40 mg dos veces al día, que se puede aumentar a 40 mg tres veces al día. Antes de incrementar la dosis deben transcurrir tres días con la dosis inicial para poder alcanzar unas concentraciones plasmáticas estables. Si se considera necesario nicardipino puede administrarse junto con diuréticos o betabloqueantes.

Patología cerebrovascular: La dosis se ajustará individualmente para cada paciente. En pacientes afectados de isquemia por infarto cerebral, la dosis recomendada es de 40 mg dos veces al día. Para la prevención del deterioro neurológico ocasionado por vasoespasmio cerebral tras hemorragia subaracnoidea, se recomienda emplear una dosis inicial de 120 mg diarios (40 mg tres veces al día), pudiendo posteriormente reducirse la dosis hasta los 40 mg dos veces al día.

Uso en ancianos: Se recomienda iniciar el tratamiento con 40 mg una vez al día. Según la respuesta puede modificarse esta pauta posológica, manteniendo una adecuada vigilancia.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de nicardipino en niños con bajo peso al nacer, recién nacidos, lactantes, bebés y niños. Por lo tanto, no se recomienda su administración a menores de 18 años.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Estenosis aórtica valvular grave.

Hipertensión endocraneal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Insuficiencia hepática

Nicardipino se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2).

En este tipo de pacientes se debe iniciar el tratamiento con 40 mg una vez al día. Según la respuesta, puede modificarse esta dosificación.

La administración de VASONASE Retard a pacientes con insuficiencia hepática severa no ha sido estudiada. Por lo tanto, en este tipo de pacientes debe administrarse con precaución, ajustándose individualmente la dosis e iniciándose el tratamiento con la dosis más baja. La administración de dosis altas de nicardipino (5 mg/20 min), por vía intravenosa, incrementó el gradiente de la presión venosa hepática en 4 mm Hg en pacientes con cirrosis. Por lo tanto, VASONASE Retard debe administrarse con precaución en caso de hipertensión portal.

Insuficiencia renal y presión arterial

Nicardipino se debe de usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2).

Se debe iniciar el tratamiento con dosis de 40 mg, dos veces al día, ajustando la dosificación posteriormente.

Se recomienda precaución para evitar una disminución excesiva de la presión arterial.

En el caso de pacientes hipertensos con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 10-55 ml/min) los niveles plasmáticos de nicardipino fueron significativamente superiores a los obtenidos cuando se administró a pacientes hipertensos con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina >55 ml/min). Si se emplea en este tipo de pacientes, deberá ajustarse individualmente la dosis iniciando el tratamiento con la dosis más baja.

En pacientes con insuficiencia renal severa sometidos a hemodiálisis, los niveles plasmáticos tras la administración de una dosis única de nicardipino no fueron significativamente diferentes a los obtenidos en pacientes con insuficiencia renal leve.

Nicardipino, al igual que otros bloqueadores del canal del calcio, ocasionalmente puede producir hipotensión. Como otros agentes antihipertensivos potentes, deben tomarse las precauciones necesarias para evitar hipotensión sistémica cuando se administra el fármaco a pacientes con infarto cerebral agudo o hemorragia.

Betabloqueantes

Se debe tener precaución cuando se usa nicardipino en combinación con betabloqueantes en pacientes con disminución de la función cardíaca.

Cuando el tratamiento con nicardipino se utilice para sustituir una terapia de betabloqueantes, éstos no se interrumpirán de forma brusca. Debe reducirse la dosis de betabloqueantes de forma gradual, durante 8-10 días preferentemente.

Cardiopatía isquémica

Las dihidropiridinas de acción corta se asocian a un aumento del riesgo de acontecimientos de isquemia cardiovascular.

Ocasionalmente, algunos pacientes han experimentado un aumento de la frecuencia, duración o severidad de la angina al inicio del tratamiento con Nicardipino, al aumentar la dosis o durante el curso del tratamiento.

Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o con reserva cardíaca escasa

Nicardipino se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o reserva cardíaca escasa puesto que puede empeorar la insuficiencia cardíaca.

Advertencia sobre excipientes

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, malabsorción de glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deberán tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores e inductores del Citocromo P450 3A4

Nicardipino es metabolizado por el citocromo P450 3A4. La administración concomitante de nicardipino con inductores (por ejemplo carbamazepina) o inhibidores (por ejemplo cimetidina) del citocromo P450 3A4 puede modificar los niveles plasmáticos de nicardipino. Por ello se debe tener precaución cuando cualquiera de los dos fármacos se administre conjuntamente con nicardipino.

Ciclosporina, tacrolimus y sirolimus

La administración concomitante de nicardipino y ciclosporina, tacrolimus o sirolimus aumenta las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus. Se debe controlar la concentración de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus y, en caso necesario, reducir la dosis de inmunodepresor y/o de nicardipino.

Sirolimus y everolimus

Nicardipino, como inhibidor del citocromo P450 3A4, puede disminuir el metabolismo de sirolimus y aumentar sus niveles en sangre.

Digoxina

Se ha notificado que nicardipino aumenta los niveles plasmáticos de digoxina en estudios de interacción farmacocinética. Los niveles de digoxina se deben monitorizar cuando se inicia terapia concomitante con nicardipino.

Fentanilo

Durante la anestesia con fentanilo se han comunicado casos de hipotensión con el uso concomitante de un betabloqueante con nicardipino.

Aunque estas interacciones no se han observado con nicardipino puede ser necesario un incremento del volumen de fluidos circulantes si se produce la hipotensión.

Betabloqueantes

Se debe tener precaución cuando se usa nicardipino en combinación con betabloqueantes en pacientes con disminución de la función cardíaca.

Zumo de pomelo

Como otros bloqueantes de canales del calcio de tipo dihidropiridina, los niveles plasmáticos de nicardipino pueden aumentar por la administración conjunta con zumo de pomelo.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Nicardipino sólo se debe de utilizar si los beneficios derivados del tratamiento superan los riesgos. En los ensayos preclínicos no se notificó teratogénesis, pero se notificó inhibición del aumento del peso corporal al nacer y después del nacimiento (ver sección 5.3).

Se han notificado casos de edema pulmonar agudo cuando nicardipino se utiliza durante el embarazo como agente tocolítico, especialmente en casos de embarazo múltiple (mellizos o más), administrado por vía intravenosa, y/o el uso concomitante de otros medicamentos beta-2 agonistas (ver sección 4.8).

Lactancia

El tratamiento con nicardipino debe interrumpirse durante el periodo de lactancia pues se ha observado el paso de nicardipino a la leche en animales (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Vasonase Retard es un fármaco hipotensor que puede producir mareos por lo que puede alterar la capacidad de reacción, lo que deberá tenerse en cuenta si se debe conducir o manejar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Generalmente, las reacciones adversas comunicadas no han sido serias requiriendo en algunos casos el ajuste de la dosis o, menos frecuentemente, la interrupción de la terapia. La mayoría fueron consecuencia de la actividad vasodilatadora del fármaco.

Lista de reacciones adversas

A continuación se enumeran las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos y/o durante la comercialización. Las categorías de frecuencias se definen de conformidad con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Se han observado los siguientes efectos adversos con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Trombocitopenia

Trastornos del sistema inmunológico

Reacción anafiláctica

Trastornos del sistema nervioso

Vértigo
Cefalea
Hemorragia intracraneal

Trastornos cardíacos

Angina de pecho
Bloqueo auriculoventricular
Palpitaciones
Taquicardia
Infarto de miocardio
Disfunción del nodo sinoauricular.
Síncope

Trastornos vasculares

Hipotensión
Hipotensión ortostática
Acaloramiento

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Edema pulmonar*
* casos notificados cuando se utiliza como agente tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.6).

Trastornos gastrointestinales

Hiperplasia gingival
Nauseas
Vómitos

Trastornos hepatobiliares

Función hepática anormal

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Eritema
Prurito
Erupción

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Astenia
Sensación de calor
Edema periféricos

Exploraciones complementarias

Enzimas hepáticas aumentados

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al 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: www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis puede producir hipotensión severa, bradicardia, palpitaciones, sofocos, somnolencia, estado confusional y trastorno del lenguaje de expresión. El tratamiento consiste en vigilar las funciones cardíaca y respiratoria, colocando al paciente en forma tal que se impida la anoxia cerebral. Se vigilará también la presión arterial. La administración intravenosa de gluconato cálcico puede ayudar a eliminar los efectos del bloqueo del calcio. Los vasopresores pueden ser útiles para combatir una hipotensión profunda.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Bloqueantes selectivos de canales del calcio con efectos principalmente vasculares: nicardipino, código ATC: C08CA04.

Mecanismo de acción

Nicardipino es un fármaco que antagoniza la entrada de iones de calcio a través de los canales lentos de las membranas celulares del músculo liso vascular y del músculo cardíaco sin modificar las concentraciones séricas de calcio. La contracción del músculo cardíaco y del músculo liso vascular es dependiente de la entrada de calcio extracelular al interior celular a través de los canales específicos.

El músculo liso vascular ha demostrado ser más sensible a estos efectos que el músculo cardíaco. Nicardipino produce relajación del músculo liso de los vasos coronarios a unas concentraciones de fármaco que causan un escaso o nulo efecto inotrópico negativo.

En el hombre, nicardipino produce un descenso significativo de la resistencia vascular sistémica. El grado de vasodilatación y los efectos hipotensores resultantes son más acusados en pacientes hipertensos en los cuales nicardipino reduce la presión sanguínea tanto en reposo como durante el esfuerzo. En pacientes normotensos, el descenso de la resistencia periférica puede ir acompañado de un pequeño descenso de la presión arterial diastólica y sistólica. Asimismo, puede producirse un aumento de la frecuencia cardíaca en respuesta a la vasodilatación y al descenso de la presión arterial y sólo en algunos pacientes puede ser pronunciado. Estudios llevados a cabo en pacientes con patología de las arterias coronarias y función ventricular izquierda normal han mostrado aumentos significativos del gasto cardíaco y del flujo sanguíneo coronario, sin cambios significativos en la presión telediastólica ventricular izquierda. La fracción de eyección es a menudo aumentada significativamente con nicardipino. La administración concomitante de nicardipino y betabloqueantes mostró un efecto aditivo con una buena tolerancia. Nicardipino prolonga mínimamente el intervalo QT corregido. No tiene efecto sobre el tiempo de recuperación del nodo sinusal y el tiempo de conducción sinuauricular. No prolonga los intervalos PA (entre el nodo sinusal y el nodo AV), AH y HV ni el periodo refractario efectivo y funcional del sistema His-Purkinje. Nicardipino no altera la función pulmonar. A nivel cerebrovascular, nicardipino es un potente dilatador de las arterias cerebrales y como tal incrementa el flujo sanguíneo cerebral y el aporte de oxígeno al cerebro reduciendo la resistencia vascular cerebral. Nicardipino no altera la función renal. En sujetos hipertensos, nicardipino puede aumentar el flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular. Se observa un aumento transitorio del aclaramiento renal y de la eliminación de electrolitos, incluyendo el sodio, aún cuando el flujo de orina no se altera. Nicardipino se diferencia de los vasodilatadores clásicos en que no causa retención de líquidos comprobándose por la ausencia de cambios en el peso, observando en un número elevado de pacientes.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de las cápsulas de liberación modificada, nicardipino se absorbe rápida y completamente. A los 20 minutos ya se detectan niveles plasmáticos y entre 1 y 4 horas generalmente, se alcanzan los niveles plasmáticos máximos. Tras la administración oral de la formulación de liberación modificada durante 7 días, dos veces al día (cada 12 horas), se alcanzó una concentración plasmática media

de 2,8 a 37,0 ng/ml en el día 1 y de 16,6 a 40,3 ng/ml en el día 7. Cuando se administró durante 14 días, los niveles plasmáticos alcanzados en el día 14 no variaron con respecto a los obtenidos en el día 7. Al comparar con la dosis diariamente administrada de las grageas de nicardipino convencionales (3 comprimidos recubiertos de 20 mg cada 8 h), se observó que los niveles plasmáticos máximos que se alcanzaban tras la administración durante 7 días de la formulación de liberación modificada eran inferiores a los obtenidos con la formulación convencional, siendo los niveles mínimos superiores, indicando que la variación en las concentraciones plasmáticas que se produce con los comprimidos convencionales no se observa cuando se administra VASONASE Retard dos veces al día. Cuando se administró el fármaco tras las comidas, la concentración plasmática que se alcanzó a las dos horas de su administración fue inferior a la obtenida cuando se administró antes de las comidas. El AUC medio obtenido tras la administración del tratamiento después de las comidas fue del 80% del nivel alcanzado cuando se administró antes de las comidas, pero la diferencia no fue significativa.

Distribución

Nicardipino se une ampliamente a proteínas plasmáticas humanas en un amplio rango de concentración (entre un 93,4 y un 95,7%).

Metabolismo

Nicardipino se metaboliza extensamente en el hígado, dando lugar a metabolitos inactivos.

Nicardipino es metabolizado por el citocromo P450 3A4. Los ensayos en los que se administra una única dosis o una dosis 3 veces al día durante 3 días, han mostrado que menos del 0,03% de nicardipino se recupera inalterado en la orina de los seres humanos después de una administración oral o intravenosa.

El metabolito más abundante en la orina humana es el glucurónido de la forma hidroxilada, que está formado por la escisión oxidativa de la fracción N-metilbencil y la oxidación del anillo de piridina.

Eliminación

Después de una dosis de solución marcada radiactivamente, el 60% de la radiactividad se recuperó en orina y el 35% en heces. La mayor parte de la dosis (>90%) se recuperó dentro de las 48 horas de la dosificación.

Insuficiencia hepática

Nicardipino no induce su propio metabolismo ni a los enzimas microsomales hepáticos. Debido a su metabolismo hepático, en pacientes con patología hepática severa pueden observarse niveles plasmáticos superiores y prolongación de la semivida biológica de nicardipino.

Insuficiencia renal

Se estudió la farmacocinética de las cápsulas de liberación modificada a una dosis de 45 mg de nicardipino administradas por vía oral en sujetos con insuficiencia renal severa que requieren hemodiálisis (aclaramiento de creatinina <10 ml/min), con insuficiencia renal leve/moderada (aclaramiento de creatinina 10-50 ml/min) y con función renal normal (aclaramiento de creatinina >50 ml/min).

En estado estacionario, la C_{max} y el AUC fueron significativamente más altos y el aclaramiento significativamente más bajo en los sujetos con insuficiencia renal leve/moderada que en los sujetos con una función renal normal. No hubo diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos principales entre sujetos con insuficiencia renal severa y función renal normal. Estos resultados son similares a los observados con las otras dos formulaciones orales de nicardipino, Vasonase 20 mg Comprimidos recubiertos y Vasonase 30 mg Cápsulas duras (ver sección 4.4).

Edad

La farmacocinética de nicardipino en pacientes hipertensos de edad avanzada no presenta diferencias significativas respecto a personas adultas jóvenes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En ensayos con animales se ha notificado que nicardipino se excreta en la leche.

En ensayos con animales en los que el medicamento se administró a alta dosis durante la última etapa del embarazo, se notificaron aumento en las muertes fetales, alteraciones en el parto, disminución del peso de las crías y supresión del aumento de peso después del nacimiento.

Sin embargo, no se ha notificado toxicidad en la reproducción.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Sacarosa, copolímero de ácido metacrílico copolímero de aminoalquil metacrilato, polisorbato 80, macrogol 400, macrogol 6000, talco (E553b) e hipromelosa (E464).

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 30°C.

Conservar el medicamento en el embalaje original para protegerlo de la luz y la humedad.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

VASONASE Retard: cada envase contiene 60 cápsulas de liberación modificada de 40 mg de nicardipino hidrocloreto.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

Laboratoire X.O
170 Bureaux de la Colline
92213 Saint-Cloud Cedex
Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

60943

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

31/Octubre/1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2017