

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Adalat Oros 30 mg comprimidos de liberación prolongada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 30 mg de nifedipino.

Excipiente con efecto conocido: 9,4 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada, redondos, convexos, con recubrimiento de color rosa y un orificio en una de las caras.

El comprimido Oros consiste en un sistema de liberación prolongada durante 24 horas, que actúa como una bomba osmótica liberando el nifedipino a través de un orificio practicado al comprimido por tecnología láser. Una vez difundido todo el principio activo, el comprimido Oros, indeformable, se excreta íntegramente por las heces.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo).
- Tratamiento de la hipertensión arterial.
- Tratamiento del síndrome de Raynaud.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

El tratamiento se realizará de forma individual según la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La dosis terapéutica debe ser establecida de forma gradual.

Angina de pecho crónica estable:

El tratamiento deberá realizarse en combinación con otros antianginosos. La dosis de inicio es de 30 mg al día, aumentándose la dosis, en caso necesario, de 30 en 30 mg, hasta un máximo de 120 mg al día. Se administrará en una sola toma.

Los pacientes que hayan estado correctamente controlados con formas de liberación rápida pueden también ser tratados con comprimidos retardados.

Hipertensión arterial:

En general, el tratamiento se iniciará con 30 mg al día aumentándose la dosis, en caso necesario, de 30 en 30 mg, hasta un máximo de 120 mg al día. Se administrará en una sola toma.

Síndrome de Raynaud

En general, el tratamiento se iniciará con 30 mg al día, aumentándose la dosis, en caso necesario, hasta un máximo de 60 mg al día. Se administrará en una sola toma. No hay suficientes datos clínicos para tratar a los pacientes con síndrome de Raynaud con dosis superiores a 60 mg por día.

En caso de precisar suspender el tratamiento, se recomienda disminuir la dosificación de forma gradual.

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de nifedipino en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. Los datos actualmente disponibles relativos al uso de nifedipino en hipertensión, se describen en la sección 5.1.

Pacientes de edad avanzada (> 65 años)

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada mayores de 65 años.

Insuficiencia hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, se debe realizar un cuidadoso seguimiento, y puede ser necesaria una reducción de la dosis. La farmacocinética de nifedipino no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2 “Propiedades farmacocinéticas”).

Forma de administración

Vía oral.

Los comprimidos de Adalat Oros deben tragarse enteros y sin masticar con ayuda de un poco de líquido, independientemente de las comidas. Los pacientes tratados con Adalat Oros no deben tomar zumo de pomelo (ver sección 4.5 “Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción”).

Los comprimidos de Adalat Oros no deben partirse ya que perderían su propiedad de liberación prolongada

Forma de administración

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nifedipino o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Adalat no se utilizará en casos de shock cardiovascular.

No se utilizará en pacientes con bolsa de Kock (ileostomía después de proctocolectomía).

Nifedipino no se administrará en combinación con rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de nifedipino (ver sección 4.5).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe administrarse con precaución en los pacientes con hipotensión marcada (hipotensión severa con una presión sistólica <90 mmHg), insuficiencia cardiaca manifiesta y estenosis aortica severa.

No se debe utilizar nifedipino durante el embarazo a no ser que las condiciones clínicas de la mujer requieran el tratamiento con nifedipino. Nifedipino debe reservarse para mujeres con hipertensión grave que no respondan a un tratamiento estándar (ver sección 4.6).

Nifedipino no está recomendado durante la lactancia ya que se ha demostrado que se excreta en la leche materna y se desconocen los efectos de la absorción oral de pequeñas cantidades de nifedipino (ver sección 4.6).

Se debe monitorizar cuidadosamente la presión arterial, también cuando se administre nifedipino con sulfato de magnesio i.v., dado que podría dar lugar un descenso exagerado de la presión arterial que podría dañar a la madre y al feto.

Adalat Oros deberá administrarse con precaución en pacientes con antecedentes o clínica de estenosis gastrointestinal, al igual que con cualquier otro material no deformable. Muy raramente puede formarse un bezoar que requiera una intervención quirúrgica. En casos aislados se han descrito síntomas obstructivos sin historias previas de trastornos gastrointestinales.

En pacientes sometidos a diálisis, con hipertensión maligna e insuficiencia renal irreversible, así como en pacientes con hipovolemia, deben tomarse precauciones ya que puede originarse una hipotensión debida a vasodilatación.

Se recomienda un especial control en pacientes con la función ventricular deprimida y en los que es necesario asociar betabloqueantes o digoxina, dado que en estas situaciones es mayor el riesgo de insuficiencia cardiaca.

Al realizarse exámenes radiológicos de contraste con bario, Adalat Oros puede provocar falsos positivos (por ej. defectos de llenado interpretados como pólipos).

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave, se debe realizar un cuidadoso seguimiento, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis. La farmacocinética de nifedipino no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 5.2). Por tanto, se debe usar nifedipino con precaución en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por ello, los fármacos que inhiben o inducen en este sistema enzimático, pueden alterar el metabolismo o el aclaramiento de nifedipino (ver sección 4.5).

Los medicamentos inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4 y que por tanto pueden incrementar la concentración plasmática de nifedipino son:

- antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina)
- inhibidores de la proteasa anti-VIH (p. ej. ritonavir)
- antimicóticos tipo azol (p. ej. ketoconazol)
- antidepresivos fluoxetina y nefadozona
- quinupristina/dalfopristina

- ácido valproico
- cimetidina

Se monitorizará la tensión sanguínea cuando se co-administre nifedipino con estos medicamentos y considerar en caso necesario una reducción de la dosis de nifedipino.

Para el uso de nifedipino en poblaciones especiales (ver sección 4.2).

Adalat Oros contiene sodio

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

El aumento de la dosis diaria a 120 mg de nifedipino resulta en una toma de 37,6 mg de sodio, equivalente a 1,88% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con otros medicamentos:

Nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, localizado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Por ello, los fármacos que inhiben o inducen en este sistema enzimático, pueden alterar el metabolismo (tras la administración oral) o bien el aclaramiento de nifedipino (ver sección 4.4).

El alcance así como la duración de las interacciones deben tenerse en cuenta cuando se administre nifedipino con los siguientes medicamentos:

Rifampicina

La rifampicina es un potente inductor del sistema del citocromo P450 3A4, por lo que la biodisponibilidad del nifedipino se reduce considerablemente y por tanto, su eficacia. Por este motivo, el uso de nifedipino en combinación con rifampicina está contraindicado (ver sección 4.3).

Tras la administración concomitante de los siguientes inhibidores débiles o moderados del sistema del citocromo P450 3A4 la presión arterial debe monitorizarse y, si es necesario, se debe considerar una reducción de la dosis de nifedipino (ver sección 4.2).

Antibióticos macrólidos (p. ej. eritromicina)

No se han realizado estudios específicos de interacción entre nifedipino 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 nifedipino y ciertos inhibidores de la proteasa Anti-VIH. Se conoce que los fármacos de esta clase inhiben el sistema del citocromo P450 3A4. Además, los fármacos de esta clase han demostrado que inhiben in vitro el citocromo P450 3A4 mediado por el metabolismo de nifedipino. Cuando se administre con nifedipino no se puede excluir un aumento sustancial de las concentraciones plasmáticas de nifedipino debido a un descenso en el metabolismo de primer paso y un descenso en la eliminación (ver sección 4.4).

Antimicóticos tipo azol (p. ej. Ketoconazol)

No se ha realizado un estudio que investigue el potencial de interacción entre nifedipino y ciertos antimicóticos tipo azol. Los fármacos de esta clase son conocidos por inhibir el sistema del citocromo P450 3A4. Cuando se administra oralmente con nifedipino, no se puede excluir un aumento sustancial en la biodisponibilidad sistémica de nifedipino debido a un descenso en el metabolismo de primer paso (ver sección 4.4).

Fluoxetina

No se ha realizado un estudio que investigue el potencial de interacción entre nifedipino y fluoxetina. La fluoxetina ha demostrado inhibir *in vitro* el citocromo P450 3A4 mediado por el metabolismo de nifedipino. Por tanto, no se puede excluir un aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino cuando se administran los dos fármacos (ver sección 4.4).

Nefadozona

No se ha realizado un estudio que investigue el potencial de interacción entre nifedipino y nefadozona. Nefadozona inhibe el citocromo P450 3A4 mediado por el metabolismo de otros fármacos. Por tanto, no se puede excluir un aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se administran concomitantemente (ver sección 4.4).

Quinupristina / dalfopristina

La administración simultánea de quinupristina /dalfopristina y nifedipino puede dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino (ver sección 4.4).

Ácido valproico

No se han realizado estudios específicos para investigar las interacciones potenciales entre nifedipino y ácido valproico. Dado que se ha demostrado que el ácido valproico aumenta las concentraciones plasmáticas del nimodipino, un bloqueante del canal de calcio estructuralmente similar a nifedipino, 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

Debido a la inhibición del citocromo P450 3A4, la cimetidina aumenta las concentraciones plasmáticas de nifedipino y puede potenciar el efecto antihipertensivo (ver sección 4.4).

Estudios adicionales

Cisaprida

La administración simultánea de cisaprida y nifedipino puede producir un aumento de la concentración plasmática de nifedipino.

Fármacos antiepilépticos que inducen el sistema del citocromo P450 3A4 como la fenitoína, carbamazepina y fenobarbital

La fenitoína induce el sistema del citocromo P450 3A4. Cuando se administra concomitantemente con fenitoína, la biodisponibilidad del nifedipino se reduce y por tanto, su eficacia. Cuando se administran concomitantemente, se debe monitorizar la respuesta clínica de nifedipino y, si es necesario, se debe considerar el aumento de la dosis de nifedipino. Si se aumenta la dosis de nifedipino durante el tratamiento con fenitoína, se debe considerar una reducción de la dosis de nifedipino cuando se finalice el tratamiento con fenitoína.

No se han realizado estudios específicos en relación a la interacción potencial entre nifedipino y carbamazepina o fenobarbital. Dado que ambos principios activos han mostrado reducir las concentraciones plasmáticas de nimodipino, bloqueante del canal de calcio estructuralmente similar, mediante inducción enzimática, no se puede excluir un descenso en las concentraciones plasmáticas de nifedipino y por tanto, un descenso en su eficacia.

Efectos de nifedipino en otros fármacos

Fármacos antihipertensivos

Nifedipino puede aumentar el efecto hipotensor de fármacos hipotensores administrados de forma concomitante, como por ejemplo:

- diuréticos
- betabloqueantes
- inhibidores del ACE
- antagonistas de los receptores de la angiotensina II (AT1)
- otros antagonistas del calcio
- bloqueadores alfa-adrenérgicos
- inhibidores del PDE5
- alfa-metildopa

En caso de administración simultánea de nifedipino y betabloqueantes, debe vigilarse atentamente la situación del paciente, ya que en casos aislados se ha observado empeoramiento de la insuficiencia cardíaca previa.

Digoxina

La administración simultánea de nifedipino 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.

Quinidina

En casos de administración simultánea de nifedipino y quinidina se ha observado una disminución de los niveles plasmáticos de quinidina, que aumentan notablemente tras la supresión del tratamiento con nifedipino. Por este motivo, tanto si se añade como si se retira un tratamiento con nifedipino a un paciente previamente tratado con quinidina deben monitorizarse los niveles plasmáticos de esta última y, en caso necesario, ajustar la dosis de este fármaco. Algunos autores comunicaron que tras la administración de los dos fármacos las concentraciones plasmáticas de nifedipino aumentaron mientras que otros no observaron una alteración en la farmacocinética de nifedipino.

Por tanto, debe monitorizarse cuidadosamente la presión arterial, si se añade quinidina al tratamiento con nifedipino. Si es necesario, la dosis de nifedipino debe reducirse.

Tacrolimus

Tacrolimus se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Datos recientemente publicados muestran que la dosis de tacrolimus administrada simultáneamente con nifedipino puede reducirse en casos individuales. Cuando se administren concomitantemente, las concentraciones plasmáticas de tacrolimus deben monitorizarse y, si es necesario, considerarse la reducción de la dosis de tacrolimus.

Interacciones con los alimentos:

El zumo de pomelo es inhibidor del sistema del citocromo P450 3A4. Por tanto, la administración de nifedipino con zumo de pomelo ocasiona un aumento de las concentraciones plasmáticas y una prolongada acción de nifedipino debido a un descenso del metabolismo de primer paso o debido a un descenso del aclaramiento. Como consecuencia, el efecto de descenso de la presión sanguínea puede aumentar. Tras la ingesta regular de zumo de pomelo, este efecto puede durar al menos 3 días después de la última ingesta de zumo de pomelo.

Por este motivo, los pacientes tratados con Adalat Oros no deben tomar pomelo/zumo de pomelo (ver sección 4.2).

Otras formas de interacción:

El nifedipino puede alterar falsamente la determinación espectrofotométrica de ácido vanililmandélico en orina; sin embargo, no influye en su determinación mediante HPLC.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se debe utilizar nifedipino durante el embarazo a no ser que las condiciones clínicas de la mujer requieran el tratamiento con nifedipino. Nifedipino debe reservarse para mujeres con hipertensión grave que no respondan a un tratamiento estándar (ver sección 4.4).

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

La información disponible no es suficiente para descartar efectos adversos del medicamento en el feto y en el neonato.

Estudios experimentales con animales han revelado que el nifedipino puede producir efectos teratogénicos, embriotóxicos y fetotóxicos (ver sección 5.3).

A partir de los datos clínicos disponibles no se ha identificado un riesgo prenatal específico. Aunque se ha notificado un aumento de asfixia perinatal, parto por cesárea así como nacimientos prematuros y retraso en el crecimiento intrauterino. Se desconoce si esto se debe a una hipertensión subyacente, su tratamiento o debido a un efecto específico de un medicamento.

Se ha observado edema agudo de pulmón cuando los bloqueantes de los canales del calcio, entre otros nifedipino, se han usado como agentes tocolíticos durante el embarazo (ver sección 4.8), especialmente en casos de embarazo múltiple (gemelos o más), por vía intravenosa y/o con el uso concomitante de agonistas beta-2.

Lactancia

Nifedipino se excreta en la leche materna. La concentración de nifedipino en la leche es casi comparable con la concentración sérica en la madre. Para la formulaciones de liberación inmediata, se propone retrasar la lactancia o la extracción de leche hasta 3 o 4 horas después de administrar el medicamento para disminuir la exposición de nifedipino en el bebé (ver sección 4.4).

Fertilidad

En casos aislados de fertilización *in vitro*, los antagonistas del calcio como el nifedipino se han asociado 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 antagonistas del calcio como el nifedipino deben ser considerados como una posible razón.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El nifedipino puede limitar la capacidad de reacción. Debe tenerse precaución al conducir automóviles u otros vehículos y en el manejo de máquinas peligrosas (ver sección 4.8. Especialmente al inicio del tratamiento, cuando se cambie la medicación o en combinación con bebidas alcohólicas).

4.8. Reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas distribuidas según las categorías de frecuencia, que han sido recogidas a partir de los datos de ensayos clínicos controlados con placebo (Base de datos de ensayos clínicos: nifedipino n= 2.661; placebo n= 1.486; status: 22 Feb 2006, y del estudio ACTION (nifedipino = 3.825; placebo n= 3.840).

Las reacciones adversas listadas en la columna relativa a “frecuentes” se observaron con una frecuencia por debajo de 3%, a excepción del edema (9,9%) y cefalea (3,9%).

Dentro de cada grupo de frecuencias, los efectos adversos se presentan en orden decreciente de severidad. Las frecuencias se definen como frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). Las reacciones adversas identificadas sólo a partir de estudios post-comercialización, por lo que su frecuencia no ha podido ser estimada, aparecen listadas en la columna relativa a “frecuencia no conocida”.

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Poco frecuentes $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Raras $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis Leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Edema alérgico / angioedema (incl. edema de laringe*)	Prurito Exantema Eritema	Reacción anafiláctica/ anafilactoide
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Alteraciones del sueño		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiperglicemia

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo Migraña Mareo Temblor	Parestesia Disestesia	Hipoestesia Somnolencia
Trastornos oculares		Alteraciones de la visión		Dolor ocular
Trastornos cardíacos		Taquicardia Palpitaciones		Dolor en el pecho (angina de pecho)
Trastornos vasculares	Edema (incluido edema periférico) Vasodilatación	Hipotensión Sincope		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis Congestión nasal		Disnea Edema pulmonar**
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Dolor abdominal y gastrointestinal Náusea Dispepsia Flatulencia Sequedad de boca	Hiperplasia gingival	Bezoar Disfagia Obstrucción intestinal Úlcera intestinal Vómitos Insuficiencia del esfínter gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares		Aumento transitorio de los enzimas hepáticos		Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema		Necrólisis epidérmica tóxica Fotosensibilidad Reacción alérgica Púrpura palpable
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares Hinchazón de las articulaciones		Artralgia Mialgia
Trastornos renales y urinarios		Poliuria Disuria		

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes ≥1/100 a <1/10	Poco frecuentes ≥1/1.000 a <1/100	Raras ≥1/10.000 a <1/1.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del aparato reproductor y de la mama		Disfunción eréctil		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de malestar	Dolor inespecífico Escalofríos		

*puede dar lugar a un resultado de muerte.

**se han notificado casos cuando se ha utilizado como tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.6)

En pacientes bajo diálisis con hipertensión maligna e hipovolemia puede producirse un notable descenso de la presión sanguínea debido a la vasodilatación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar 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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

Síntomas

Se han observado los siguientes síntomas en caso de intoxicación por sobredosificación con nifedipino: alteraciones de la consciencia hasta el coma, hipotensión súbita, bradicardia o taquicardia y alteración del ritmo cardíaco, hiperglucemia, acidosis metabólica, hipoxia, colapso cardiaco con edema pulmonar.

Tratamiento de la sobredosis

La eliminación de la sustancia activa y la restauración de las condiciones cardiovasculares estables tienen prioridad.

Tras la ingestión oral, se aconseja lavado gástrico, si es necesario, con irrigación del intestino delgado. Especialmente en caso de intoxicación con formulaciones de nifedipino de liberación lenta como Adalat Oros y Adalat Retard, la eliminación debe realizarse lo más completa posible, incluyendo el intestino delgado para prevenir una absorción posterior de la sustancia activa.

La hemodiálisis no resulta de utilidad puesto que el nifedipino no es dializable, aunque la plasmaféresis es aconsejable (unión elevada a proteínas plasmáticas, volumen de distribución relativamente bajo).

Las alteraciones del ritmo cardíaco (bradicardia) deben ser tratadas sintomáticamente con beta-simpaticomiméticos, y en casos de alteraciones muy graves del ritmo cardíaco puede ser aconsejable una terapia con marcapasos de forma temporal.

La hipotensión, consecuencia del shock cardiogénico y de la vasodilatación arterial, puede ser tratada con calcio (10-20 ml de una solución de gluconato cálcico al 10%, administrada lentamente por vía i.v., que puede repetirse si es necesario). Como resultado, los niveles séricos de calcio pueden alcanzar valores iguales o ligeramente superiores al límite máximo normal. Si se consigue un aumento insuficiente de la presión arterial con calcio, se administrarán adicionalmente simpaticomiméticos vasoconstrictores como la dopamina o la noradrenalina. La dosis de dichos fármacos se determina sólo por el efecto obtenido.

Deberán administrarse líquidos adicionales para restaurar el volumen, pero con precaución, debido al peligro de sobrecarga cardiaca.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: derivados de la dihidropiridina, código ATC: C08 CA05.

Mecanismo de acción

El nifedipino es un calcioantagonista del grupo de las 1,4-dihidropiridinas que inhibe el flujo de iones calcio al tejido miocárdico y al tejido muscular liso de las arterias coronarias y de los vasos periféricos. De ello resultan los siguientes efectos farmacológicos y terapéuticos:

El nifedipino dilata las arterias coronarias mejorando el suministro de oxígeno al miocardio al aumentar el flujo sanguíneo coronario. Al mismo tiempo, reduce las necesidades de oxígeno del miocardio por disminución de la postcarga.

Con el empleo continuado de nifedipino puede prevenirse el desarrollo de nuevas lesiones ateroscleróticas.

El nifedipino dilata los vasos arteriales periféricos, reduciendo la resistencia periférica y disminuyendo la presión arterial elevada.

El nifedipino puede prevenir o reducir la recurrencia del vasoespasmio digital en el Síndrome de Raynaud.

Eficacia clínica y seguridad

En un estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego (INSIGHT) que incluyó 6.321 pacientes hipertensos con, al menos, un factor de riesgo adicional y de 3 a 4,8 años de duración, Adalat Oros (nifedipino de liberación sostenida) redujo de forma comparable a la de una combinación de diuréticos estándar (hidroclorotiazida 25/50 mg + amilorida 2,5/5 mg) la suma de mortalidad cerebro o cardiovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, ictus o hemorragia subaracnoidea.

Población pediátrica

La información disponible para nifedipino, en varias dosis y formas farmacéuticas, en hipertensión aguda y crónica en comparación con la de otros antihipertensivos, es limitada. Aunque se ha demostrado el efecto antihipertensivo de nifedipino, no se han establecido las recomendaciones de dosis, la seguridad a largo plazo o el efecto sobre la respuesta cardiovascular. Tampoco se dispone de formulaciones con dosis pediátricas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La galénica del comprimido de Adalat Oros permite la liberación del principio activo a una velocidad prácticamente constante durante las 24 horas. El nifedipino se libera del comprimido por un proceso osmótico controlado por membrana con una velocidad de orden cero.

La concentración plasmática del nifedipino aumenta a una velocidad controlada después de la administración, alcanzando el equilibrio después de 6-12 horas desde la administración.

Tras varios días de tratamiento, se mantiene una concentración plasmática relativamente constante, con fluctuaciones mínimas durante el intervalo de dosificación de 24 horas (0,9-1,2).

Parámetros farmacocinéticos

	Cmax (ng/ml)	Tmax (h)	T1/2 (h)
Adalat Oros 30	20 - 21	12 - 15*	aprox. 10

*valor no pronunciado debido a que la concentración plasmática en el tiempo es ‘en meseta’.

Distribución

El nifedipino se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 95%, aproximadamente.

Biotransformación

El nifedipino se metaboliza en la pared intestinal y en el hígado, principalmente por procesos oxidativos. Los metabolitos resultantes no presentan actividad farmacodinámica.

El nifedipino se excreta principalmente por vía renal en forma de metabolitos, y alrededor del 5-15% por vía biliar con las heces. El principio activo inalterado sólo se recupera en trazas (por debajo de 0,1%) en la orina.

Eliminación

La semivida de eliminación es de 1,7-3,4 h en las formulaciones galénicas convencionales (Adalat cápsulas).

La semivida terminal después de la administración de Adalat Oros no representa un parámetro importante, ya que se mantiene la concentración plasmática durante la liberación desde el comprimido y la absorción.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En casos con la función renal alterada no se han detectado cambios relevantes en comparación con voluntarios sanos.

Insuficiencia hepática

En un estudio que comparó la farmacocinética de nifedipino en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) o moderada (Child Pugh B) frente a pacientes con función hepática normal, el aclaramiento oral de nifedipino se redujo de media un 48% (Child Pugh A) y un 72% (Child Pugh B). Como consecuencia, el AUC y Cmax de nifedipino aumentaron de media un 93% y un 64% (Child Pugh A) y un 253% y un 171% (Child Pugh B), respectivamente, en comparación con los pacientes con función hepática normal. La farmacocinética de nifedipino no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos preclínicos, obtenidos a partir de estudios convencionales de toxicidad a dosis única y dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico, no indican un peligro especial para el hombre.

Toxicidad aguda: Ha sido investigada en distintas especies animales, i.e. ratón, rata, conejo, gato y perro.

Toxicología de la reproducción: Estudios experimentales con tres especies distintas (ratas, ratones y conejos) han revelado efectos teratogénicos que incluyen anomalías digitales, malformación de las extremidades, hendidura del paladar, hendidura del esternón y malformación de las costillas. La administración de nifedipino se ha asociado a diversos efectos embriotóxicos, placentotóxicos y fetotóxicos, incluyendo fetos atróficos (ratas, ratones, conejos), placentas pequeñas y falta de desarrollo de las vellosidades coriónicas (monos), muertes embrionarias y fetales (ratas, ratones, conejos) y prolongación de la gestación/disminución de la supervivencia neonatal (ratas, no evaluado en otras especies). Dichos efectos sólo se observan a dosis tóxicas para la madre (varias veces la dosis máxima recomendada en humanos).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Óxido de polietileno
Hipromelosa
Estearato de magnesio
Cloruro de sodio
Óxido de hierro rojo (E-172)
Acetato de celulosa
Macrogol
Hidroxipropilcelulosa (E-463)
Propilenglicol (E-1520)
Dióxido de titanio (E-171)
Óxido de hierro negro (E-172).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

Blíster de PP/aluminio: 4 años.
Blíster de PVC/PVDC/aluminio: 3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

La sustancia activa nifedipino es fotosensible. Por lo tanto, los comprimidos no deben romperse. Los comprimidos deben permanecer en el envase hasta el momento de su toma.
Adalat Oros no debe ser utilizado después de la fecha de caducidad que aparece en el envase.

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

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PP/aluminio - envases con 28 y 500 comprimidos de liberación prolongada.
Blíster de PVC/PVDC/aluminio - envases con 28 comprimidos de liberación prolongada.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

BAYER HISPANIA, S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5, – 08970 Sant Joan Despí - Barcelona

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Adalat Oros 30 mg: 59.538

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

Fecha de la primera autorización: 01.11.1992
Fecha de renovación de la autorización: 01.11.2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2020

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).