

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Nifedipino Cipla 30 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene 30 mg de nifedipino.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de liberación prolongada.
Comprimido circular, biconvexo y de color rosa, recubierto con película, con un orificio en una cara y liso por la otra cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Nifedipino Cipla está indicado en adultos para:
El tratamiento de la hipertensión.
La angina de pecho crónica estable.

4.2 Posología y forma de administración

4.2.1 Posología

En la hipertensión leve o moderada, la dosis inicial recomendada es de un comprimido de 20 mg una vez al día (se recomienda utilizar otros medicamentos comercializados que contengan esta dosis de nifedipino). En la hipertensión grave, la dosis inicial recomendada es de un comprimido de 30 mg una vez al día. Si es necesario, puede aumentarse la dosis de acuerdo con las necesidades de cada persona hasta un máximo de 60 mg una vez al día.

Para el tratamiento profiláctico de la angina de pecho, la dosis inicial recomendada es de un comprimido de 30 mg una vez al día. Puede aumentarse la dosis de acuerdo con las necesidades de cada persona hasta un máximo de 90 mg una vez al día.

Los pacientes cuyos síntomas de hipertensión o de angina estén controlados con cápsulas de nifedipino o con comprimidos de liberación modificada de nifedipino pueden cambiar con seguridad de tratamiento para recibir comprimidos de liberación prolongada de nifedipino.

La eficacia de la profilaxis de la angina se mantiene cuando los pacientes cambian de otros antagonistas del calcio, como el diltiazem o el verapamilo, a los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino. Los pacientes que han cambiado otros antagonistas del calcio por los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino deben empezar el tratamiento con la dosis inicial recomendada de 30 mg una vez al día. Posteriormente, puede comenzar a ajustarse la dosis para administrar una mayor cuando la clínica lo indique.

Duración del tratamiento

El tratamiento puede continuarse indefinidamente.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Nifedipino Cipla en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles sobre el uso del nifedipino en la hipertensión están descritos en la sección 5.1

Pacientes de edad avanzada

La farmacocinética del nifedipino se ve alterada en los pacientes de edad avanzada, de modo que pueden ser necesarias dosis de mantenimiento de nifedipino más bajas en comparación con las de los pacientes más jóvenes.

Pacientes con insuficiencia hepática

Con los pacientes con disfunción hepática, es preciso llevar a cabo un seguimiento estricto y, en los casos graves, puede ser preciso reducir la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal

Según los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis de los pacientes con disfunción renal (ver sección 5.2).

Inhibidores o inductores de la CYP3A4

La administración conjunta con inhibidores o inductores de la CYP3A4 puede conllevar que se recomiende ajustar la dosis de nifedipino o no utilizar el nifedipino (ver sección 4.5).

Forma de administración

Los comprimidos deben tragarse enteros con un vaso de agua, con o sin alimentos. Deben tomarse en intervalos aproximados de 24 h, es decir, a la misma hora cada día, preferiblemente a lo largo de la mañana. Los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino deben tragarse enteros y no deben morderse, masticarse ni romperse bajo ningún concepto.

Los comprimidos no deben tomarse con zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

A continuación se muestra la lista de contraindicaciones de los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino:

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al nifedipino o a otras dihidropiridinas, debido al riesgo teórico de reactividad cruzada, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Choque cardiogénico, estenosis aórtica clínicamente significativa, angina inestable o durante el primer mes tras un infarto de miocardio.
- Tratamiento de las crisis agudas de angina.
- Prevención secundaria del infarto de miocardio.
- Pacientes con una bolsa de Kock (una ileostomía tras una rectocollectomía).
- Administración simultánea con rifampicina, dado que es posible que no se alcancen las concentraciones plasmáticas eficaces de nifedipino debido a la inducción enzimática (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino deben tragarse enteros y no deben morderse, masticarse ni romperse bajo ningún concepto.

Es preciso actuar con precaución con los pacientes que tienen la presión arterial muy baja (hipotensión grave con una presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg), en casos de insuficiencia cardíaca manifiesta y en casos de estenosis aórtica grave.

No debe usarse nifedipino durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con nifedipino. El nifedipino debe reservarse para las mujeres con hipotensión grave que no respondan al tratamiento de referencia (ver sección 4.6).

No se recomienda utilizar nifedipino durante la lactancia porque se ha notificado su excreción en la leche materna y se desconocen los efectos de la absorción oral de pequeñas cantidades de nifedipino (ver sección 4.6).

Es preciso efectuar un seguimiento estricto de la presión arterial cuando se administra el nifedipino con sulfato de magnesio intravenoso debido a la posibilidad de que se reduzca en exceso la presión arterial, lo que podría ser perjudicial tanto para la madre como para el feto. Para obtener más información sobre el uso de este medicamento durante el embarazo, ver sección 4.6.

Nifedipino Cipla puede utilizarse en combinación con bloqueantes β y con otros antihipertensores, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de que se produzca un efecto aditivo que provoque hipotensión postural. Nifedipino Cipla de liberación prolongada no evitará los posibles efectos de rebote tras la interrupción de otros tratamientos antihipertensores.

Nifedipino Cipla debe usarse con precaución en pacientes que tengan una reserva cardíaca escasa. En algunas ocasiones se ha observado un deterioro de la insuficiencia cardíaca con el uso del nifedipino.

Los pacientes diabéticos que toman comprimidos de nifedipino de liberación prolongada pueden necesitar un ajuste del tratamiento que reciben.

No se ha establecido la seguridad de Nifedipino Cipla para la hipertensión maligna.

En los pacientes en diálisis con hipertensión maligna e hipovolemia, puede producirse una reducción notable de la presión arterial.

En los pacientes con disfunción hepática, es preciso llevar a cabo un seguimiento estricto y, en los casos graves, puede ser preciso reducir la dosis (ver secciones 4.2 y 5.2).

El nifedipino se metaboliza a través del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450. Por lo tanto, los medicamentos cuyos efectos inhibidores o inductores de este sistema enzimático se hayan confirmado pueden alterar el metabolismo de primer paso o el aclaramiento del nifedipino (ver sección 4.5). Los medicamentos inhibidores del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450 y que, por tanto, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas del nifedipino son, por ejemplo, los antibióticos macrólidos (p. ej. la eritromicina), los inhibidores de la proteasa del VIH (como el ritonavir), los antifúngicos azólicos (p. ej. el ketoconazol), los antidepresivos nefazodona y fluoxetina, la quinupristina/ dalfopristina, el ácido valproico y la cimetidina. Tras la administración conjunta con estos medicamentos, debe efectuarse un seguimiento de la presión arterial y, si es necesario, contemplar una reducción de la dosis de nifedipino.

Dado que la cubierta externa del comprimido de liberación prolongada de nifedipino no se digiere, puede observarse lo que parece ser el comprimido entero en el vómito o entre las heces del paciente. Además, como consecuencia de ello, debe actuarse con precaución al administrar nifedipino de liberación prolongada a los pacientes con una estenosis o estrechamiento gastrointestinal grave preexistente, ya que pueden producirse síntomas de obstrucción intestinal. Pueden formarse bezoares en casos muy raros, que pueden precisar una intervención quirúrgica.

Los comprimidos de nifedipino de liberación prolongada deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica o con cualquier grado de reducción del diámetro de la luz del tubo digestivo.

En algunos casos aislados se han descrito síntomas de obstrucción sin antecedentes conocidos de trastornos gastrointestinales.

Puede obtenerse un efecto de falso positivo si se realiza una radiografía con contraste de bario (p. ej. los defectos de llenado pueden interpretarse como un pólipo).

Para consultar su uso en poblaciones especiales, ver sección 4.2.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Medicamentos que afectan al nifedipino

El nifedipino se metaboliza a través del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450, ubicado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Por lo tanto, los medicamentos cuyos efectos inhibidores o inductores de este sistema enzimático sean conocidos pueden alterar el metabolismo de primer paso (tras la administración oral) o el aclaramiento del nifedipino.

Debe tenerse en cuenta el grado y también la duración de las interacciones al administrar nifedipino junto con los siguientes medicamentos:

Inductores de la CYP3A4:

Rifampicina: la rifampicina es un inductor del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450 muy potente. Tras su administración conjunta con rifampicina, la exposición al nifedipino se redujo aproximadamente un 97 %. Por lo tanto, está contraindicado utilizar nifedipino en combinación con rifampicina (ver sección 4.3).

Tras su administración conjunta con los inductores de la CYP3A4 fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o hierba de San Juan, debe efectuarse un seguimiento de la respuesta clínica al nifedipino y, si fuese preciso, considerar un aumento de la dosis de nifedipino. Si se aumenta la dosis de nifedipino durante la administración conjunta de ambos medicamentos, debe contemplarse reducir la dosis de nifedipino cuando se interrumpa el otro tratamiento.

Inhibidores de la CYP3A4:

Tras la administración conjunta de los inhibidores conocidos del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450, las concentraciones plasmáticas de nifedipino pueden aumentar de forma muy notable. Si se considera necesario administrar estos medicamentos en combinación, debe efectuarse un seguimiento de la presión arterial y, si es preciso, contemplar la reducción de la dosis de nifedipino (ver secciones 4.2 y 4.4). Debe evitarse la combinación con inhibidores potentes de la CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, ritonavir, indinavir, saquinavir, atazanavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina, nefazodona). La administración conjunta con inhibidores moderados de la CYP3A4 (fluconazol, eritromicina, diltiazem, verapamilo, aprepitant) debe efectuarse con precaución.

Antibióticos macrólidos (p. ej. la eritromicina)

No se han realizado estudios de interacciones entre el nifedipino y los antibióticos macrólidos. Se sabe que determinados antibióticos macrólidos inhiben el metabolismo intermediado por la enzima 3A4 del citocromo P-450 de otros medicamentos. Por lo tanto, no puede excluirse la posibilidad de que se presente un aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino tras su administración conjunta con estos medicamentos (ver sección 4.4).

La azitromicina, aunque su estructura está relacionada con la clase de los antibióticos macrólidos, carece de ese efecto inhibidor de la CYP3A4.

Inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej. el ritonavir)

No se ha realizado todavía ningún estudio clínico para investigar la posibilidad de interacciones farmacológicas entre el nifedipino y determinados inhibidores de la proteasa del VIH. Se sabe que los medicamentos de esta clase inhiben el sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450. Además, se ha demostrado que los medicamentos de esta clase inhiben *in vitro* el metabolismo intermediado por la enzima 3A4 del citocromo P-450 del nifedipino. Cuando se administran junto con el nifedipino, no puede descartarse la posibilidad de que exista un aumento notable de las concentraciones plasmáticas de nifedipino debido a una reducción del metabolismo de primer paso y de su eliminación (ver sección 4.4).

Antifúngicos azólicos (p. ej. el ketoconazol)

No se ha realizado todavía ningún estudio formal de interacciones para investigar la posibilidad de interacciones farmacológicas entre el nifedipino y determinados antifúngicos azólicos. Se sabe que los medicamentos de esta clase inhiben el sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450. Cuando se administran por vía oral junto con el nifedipino, no puede descartarse la posibilidad de que exista un aumento notable de la biodisponibilidad sistémica del nifedipino debido a una reducción del metabolismo de primer paso (ver sección 4.4).

Fluoxetina

No se ha realizado todavía ningún estudio clínico para investigar la posibilidad de interacciones farmacológicas entre el nifedipino y la fluoxetina. Se ha demostrado que la fluoxetina inhibe *in vitro* el metabolismo intermediado por el sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450 del nifedipino. Por lo tanto, no puede excluirse la posibilidad de que se presente un aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino tras su administración conjunta con este medicamento (ver sección 4.4).

Nefazodona

No se ha realizado todavía ningún estudio clínico para investigar la posibilidad de interacciones farmacológicas entre el nifedipino y la nefazodona. Se sabe que la nefazodona inhibe el metabolismo intermediado por la enzima 3A4 del citocromo P-450 de otros medicamentos. Por lo tanto, no puede excluirse la posibilidad de que se presente un aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino tras su administración conjunta con este medicamento (ver sección 4.4).

Quinupristina/dalfopristina

La administración simultánea de quinupristina/dalfopristina junto con nifedipino puede derivar en un aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino (ver sección 4.4).

Diltiazem

El diltiazem aumenta las concentraciones plasmáticas de nifedipino aproximadamente un 50 %.

Cimetidina

La administración conjunta con cimetidina aumentó las concentraciones plasmáticas de nifedipino un 100 %. Esta combinación de medicamentos debe emplearse con precaución y puede ser necesario reducir la dosis de nifedipino.

Ácido valproico

No se han realizado estudios de interacciones. Dado que la administración conjunta del ácido valproico con el antagonista del calcio nimodipino, con una estructura similar a la del nifedipino, derivó en un aumento del 50 % de las concentraciones plasmáticas de nimodipino, no puede excluirse un aumento de la eficacia del nifedipino.

Otros estudios:

Cisaprida: la administración simultánea de cisaprida y nifedipino puede conllevar un aumento de las concentraciones plasmáticas del nifedipino.

Medicamentos antiepilépticos inductores del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450 como la fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital:

La fenitoína es un inductor del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450. Tras su administración simultánea con fenitoína, la biodisponibilidad del nifedipino se reduce y, con ella, su eficacia disminuye. Cuando se administran ambos medicamentos simultáneamente, debe efectuarse un seguimiento de la respuesta clínica al nifedipino y, si es preciso, debe contemplarse la posibilidad de aumentar la dosis de nifedipino. Si se aumenta la dosis de nifedipino durante la administración conjunta de ambos medicamentos, debe contemplarse reducir la dosis de nifedipino cuando se interrumpa el tratamiento con fenitoína.

No se han efectuado estudios de interacción formales para investigar la posibilidad de interacciones entre el nifedipino y la carbamazepina o el fenobarbital. Dado que se ha observado que ambos medicamentos reducen las concentraciones plasmáticas del antagonista del calcio nimodipino, con una estructura similar al nifedipino, debido a la inducción enzimática, no puede descartarse una reducción en las concentraciones plasmáticas de nifedipino y, por ende, una disminución de su eficacia.

Efectos del nifedipino en otros medicamentos

El nifedipino puede aumentar el efecto de reducción de la presión arterial de los antihipertensores utilizados de forma simultánea como:

- Diuréticos
- Bloqueantes β
- Inhibidores de la ECA
- Inhibidores de los receptores de angiotensina 1 (AT1)
- Otros antagonistas del calcio
- Bloqueantes adrenérgicos α
- Inhibidores de la PDE5
- α -metildopa

Cuando se administra nifedipino junto con bloqueantes β , debe efectuarse un seguimiento estricto del paciente, ya que se sabe que en casos aislados se ha producido un deterioro de la insuficiencia cardíaca.

Digoxina: la administración simultánea de nifedipino y digoxina puede provocar una reducción de la eliminación de la digoxina y, por ende, un aumento de las concentraciones plasmáticas de digoxina. Por lo tanto, el paciente debe someterse a revisiones preventivas en busca de síntomas de sobredosis de digoxina y, si es necesario, debe reducirse la dosis del glucósido.

Quinidina: la administración conjunta de nifedipino con quinidina puede reducir las concentraciones plasmáticas de quinidina y, tras la interrupción del tratamiento con nifedipino, en algunos casos puede observarse un aumento perceptible de las concentraciones plasmáticas de quinidina. En consecuencia, cuando se administra de forma adicional nifedipino o se interrumpe su administración, se recomienda llevar a cabo un seguimiento de las concentraciones plasmáticas de quinidina y, si es preciso, ajustar la dosis de quinidina. Debe supervisarse la presión arterial atentamente y, si la situación lo requiere, reducir la dosis de nifedipino.

Tacrolimus: el tacrolimus se metaboliza a través del sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450. Los datos publicados indican que la dosis de tacrolimus administrada de forma simultánea con nifedipino puede reducirse en determinados casos. Tras la administración conjunta de ambos medicamentos, es preciso vigilar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y, si cabe, debe considerarse reducir la dosis de este fármaco.

Interacción con los alimentos

Zumo de pomelo:

El zumo de pomelo inhibe el sistema de la enzima 3A4 del citocromo P-450. Por tanto, la administración conjunta de nifedipino con zumo de pomelo deriva en un aumento de las concentraciones plasmáticas y una prolongación de la acción del nifedipino por causa de la reducción del metabolismo de primer paso o de la reducción de su eliminación. Por ello, puede intensificarse el efecto reductor de la presión arterial del nifedipino. Tras ingerir regularmente zumo de pomelo, este efecto puede manifestarse durante al menos tres días después de la última ingestión de zumo de pomelo. Por lo tanto, es preciso evitar la ingestión de pomelo o de zumo de pomelo mientras se recibe un tratamiento con nifedipino (ver sección 4.2).

Otras formas de interacción

El nifedipino puede aumentar en falso los valores espectrofotométricos del ácido vainillilmandélico urinario. Sin embargo, las mediciones mediante HPLC no se ven alteradas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

-

4.6.1 Embarazo

No debe usarse nifedipino durante el embarazo a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con nifedipino. El nifedipino debe reservarse para las mujeres con hipertensión grave que no respondan al tratamiento de referencia (ver sección 4.4).

No existen suficientes estudios adecuadamente controlados en mujeres embarazadas.

No se ha identificado un riesgo prenatal específico a partir de la experiencia clínica en humanos disponible, aunque sí se ha notificado un aumento de la asfixia perinatal y los partos con cesárea, así como partos prematuros y crecimiento uterino retardado. No se ha aclarado si estos informes se deben a la hipertensión subyacente, a su tratamiento o bien a un efecto específico del medicamento.

La información disponible resulta insuficiente para descartar efectos adversos del medicamento para el feto y el recién nacido. Por lo tanto, si se utiliza en algún momento después de las 20 primeras semanas del embarazo, es necesario llevar a cabo una valoración atenta de la relación de riesgos y beneficios en cada caso particular, y solo debe considerarse el uso de este medicamento si no están indicadas o no han resultado eficaces otras opciones de tratamiento.

Los estudios realizados en animales con el nifedipino han mostrado embriotoxicidad, fetotoxicidad y teratogenia (ver sección 5.3, «Datos preclínicos sobre seguridad»).

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.

4.6.2 Lactancia

El nifedipino se excreta en la leche materna. La concentración con que aparece en la leche materna es prácticamente comparable a la concentración sérica de la madre. En el caso de administrar fórmulas de liberación inmediata, se recomienda retrasar la lactancia o la extracción de leche durante las tres o cuatro primeras horas posteriores a la administración del medicamento para reducir la exposición al nifedipino del lactante (ver sección 4.4). Dado que no se dispone de información sobre los posibles efectos en los lactantes, primero debe interrumpirse la lactancia si es necesario administrar un tratamiento con nifedipino durante el período de lactancia.

4.6.3 Fertilidad

En algunos casos de fecundación *in vitro*, los antagonistas del calcio como el nifedipino se han asociado a alteraciones bioquímicas reversibles en la región de la cabeza de los espermatozoides que pueden derivar en una disfunción del espermatozoide. En los hombres que no consiguen concebir un hijo en varias ocasiones mediante fecundación *in vitro*, y cuando no se halle otra explicación, debe considerarse como una de las posibles causas la administración de antagonistas del calcio como el nifedipino.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Las reacciones adversas al medicamento, que varían en cuanto a intensidad de persona a persona, pueden alterar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Son especialmente importantes cuando se comienza el tratamiento, cuando se modifica la medicación y en combinación con el alcohol.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas al fármaco basadas en los estudios controlados con un placebo sobre el nifedipino indicadas por categorías de frecuencia CIOMS III (base de datos de ensayos clínicos: nifedipino, n = 2661; placebo, n = 1486, estado: 22 de febrero de 2006; y estudio ACTION: nifedipino, n = 3825; placebo, n = 3840) se detallan a continuación:

Las reacciones adversas medicamentosas notificadas como «frecuentes» se observaron con una frecuencia inferior al 3 %, a excepción del edema (9,9 %) y la cefalea (3,9 %).

Las frecuencias de las reacciones adversas medicamentosas notificadas con medicamentos que contienen nifedipino se resumen en la siguiente tabla. En cada uno de los grupos de frecuencia, las reacciones adversas se especifican por orden decreciente de gravedad. Las categorías de frecuencia se definen como frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$) y raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$). Las reacciones adversas al fármaco que se detectaron únicamente durante el período de farmacovigilancia tras la comercialización y cuya frecuencia no ha podido determinarse se listan en la categoría de «frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)»

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis Leucocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico		Reacciones alérgicas Edema alérgico/angioedema (incluido edema de laringe ¹)	Prurito Urticaria Erupción	Reacción anafiláctica/anafilactoides
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Trastornos del sueño		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiperglucemia
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Vértigo Migraña Mareo Temblor	Parestesia y disestesia	Hipoestesia Somnolencia
Trastornos oculares		Alteraciones visuales		Dolor ocular
Trastornos cardíacos		Taquicardia Palpitaciones		Dolor torácico (angina de pecho)
Trastornos vasculares	Edema (incluido edema periférico) Vasodilatación	Hipotensión Síncope		

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Sangrado de nariz Congestión nasal		Edema pulmonar ²
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento	Dolor gastrointestinal y abdominal Náuseas Dispepsia Flatulencia Boca seca	Hiperplasia gingival	Bezoar Disfagia Obstrucción intestinal Úlceras intestinales Vómitos Insuficiencia del esfínter gastroesofágico
Trastornos hepatobiliares		Aumento transitorio de las enzimas hepáticas		Ictericia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema		Necrólisis epidérmica tóxica Reacción alérgica fotosensible Púrpura palpable
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares Hinchazón articular		Artralgia Mialgia
Trastornos renales y urinarios		Poliuria Disuria		
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		

¹Puede derivar en un desenlace potencialmente mortal.

²se han notificado casos cuando se ha utilizado como tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.6)

En los pacientes en diálisis con hipertensión maligna e hipovolemia, puede producirse un descenso perceptible de la presión arterial como consecuencia de la vasodilatación.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Síntomas

En caso de intoxicación grave con nifedipino se observan los siguientes síntomas:

Alteraciones de la conciencia que llegan al coma, una reducción brusca de la presión arterial, taquicardia, bradicardia, hiperglucemia, acidosis metabólica, hipoxia o choque cardiogénico con edema pulmonar.

Tratamiento

En cuanto al tratamiento, las prioridades son la eliminación del nifedipino y la recuperación de la estabilidad en el estado cardiovascular. La eliminación debe ser todo lo completa que resulte posible, también en el intestino delgado, para evitar la absorción posterior del principio activo, que de otro modo resultaría inevitable. Tras su ingestión oral está indicado efectuar un lavado gástrico exhaustivo, si es necesario en combinación con la irrigación del intestino delgado.

Se desconocen las ventajas que ofrece la descontaminación gástrica

1. Contemplar la administración de carbón activado (50 g para los adultos, 1g/kg para los niños) si el paciente se presenta durante la primera hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica del medicamento.

Aunque pueda parecer razonable presumir que la administración tardía de carbón activado puede resultar ventajosa en el caso de las fórmulas de liberación prolongada, no se dispone de datos que respalden esta teoría.

2. Otra posibilidad es contemplar el lavado gástrico en los adultos durante la primera hora posterior a la ingestión de una dosis potencialmente mortal.

3. Considerar la administración de dosis adicionales de carbón activado cada cuatro horas si se ha ingerido una cantidad clínicamente significativa de una formulación de liberación sostenida con una dosis única de un laxante osmótico (p. ej. sorbitol, lactulosa o sulfato de magnesio).

4. Los pacientes asintomáticos deben ser sometidos a una observación durante al menos 12 horas después de la ingestión.

La aplicación de la hemodiálisis no tiene ninguna utilidad, ya que el nifedipino no es dializable, pero se recomienda emplear la plasmaféresis (unión intensa a las proteínas plasmáticas, volumen de distribución relativamente bajo).

La hipotensión derivada de un choque cardiogénico y la vasodilatación arterial puede tratarse con calcio (de 10 a 20 ml de una solución de gluconato de calcio al 10 % administrada por vía intravenosa durante 5 a 10 min). Como consecuencia, el calcio sérico puede alcanzar el límite superior del intervalo de referencia o incluso superarlo levemente. Si los efectos son insuficientes, puede continuarse el tratamiento realizando un seguimiento mediante ECG. Si se obtiene un aumento insuficiente de la presión arterial con el calcio, deben administrarse simpaticomiméticos vasoconstrictores como dopamina o noradrenalina. La dosis de estos medicamentos debe determinarse en función de la respuesta del paciente.

La bradicardia asintomática puede tratarse con atropina, simpaticomiméticos β o con la colocación temporal de un marcapasos, según sea necesario

Deben administrarse más líquidos con precaución para evitar la sobrecarga cardíaca..

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: bloqueantes del canal de calcio (derivados de la 1,4-dihidropiridina), código ATC: C08CA05.

El nifedipino es un antagonista del calcio del tipo 1,4-dihidropiridina. Los antagonistas del calcio reducen la entrada transmembranaria de los iones de calcio a través del canal del calcio lento de la célula. Como antagonista potente y específico del calcio, el nifedipino actúa especialmente en las células del miocardio y las células de músculo liso de las arterias coronarias y los vasos de resistencia periférica. La acción principal del nifedipino consiste en relajar los músculos lisos arteriales, tanto en las coronarias como en la circulación periférica. Los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino están formulados para controlar la liberación de nifedipino con un ritmo de liberación suficiente para que la administración una vez al día resulte eficaz para la clínica.

En la hipertensión, el efecto principal del nifedipino es que causa vasodilatación periférica y, de este modo, reduce la resistencia periférica. El nifedipino administrado una vez al día regula durante 24 horas la hipertensión arterial. El nifedipino provoca una reducción de la presión arterial de tal modo que el porcentaje de reducción es proporcional a la presión inicial. En los individuos normotensos, el nifedipino ejerce un efecto escaso en la presión arterial o ningún efecto en absoluto.

En la angina de pecho, los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino reducen la resistencia vascular periférica y coronaria, lo que deriva en un aumento del flujo sanguíneo coronario, el gasto cardíaco y el volumen sistólico al tiempo que reduce la poscarga. Además, el nifedipino dilata casi al máximo las arterias coronarias tanto sin alteraciones como con aterosclerosis, protegiendo de esta manera el corazón contra el arterioespasmo coronario y mejorando el riego sanguíneo del miocardio isquémico. El nifedipino reduce la frecuencia de las crisis dolorosas y de las alteraciones isquémicas en el ECG independientemente de la contribución relativa del arterioespasmo coronario o la aterosclerosis.

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con un placebo y con doble ciego (estudio ACTION) en el que participaron 7665 pacientes con angina de pecho estable y que recibieron el mejor tratamiento de referencia posible, se estudiaron los efectos del nifedipino en comparación con un placebo en los resultados clínicos. En el grupo del nifedipino se incluyó a 3825 pacientes y en el del placebo a 3840 pacientes. Se utilizaron los siguientes parámetros como criterio principal de valoración de la eficacia: incidencia combinada de muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio, angina resistente, insuficiencia cardíaca de diagnóstico nuevo, ictus incapacitante y revascularización periférica. No se observaron diferencias en la frecuencia del criterio principal de valoración de la eficacia entre los dos grupos de tratamiento ($P = 0,54$).

En un análisis predefinido de un subgrupo de 3997 pacientes con angina de pecho que presentaban hipertensión arterial antes del estudio, se demostró que el tratamiento con nifedipino derivó en una reducción significativa (del 13 %) en el criterio principal de valoración de la eficacia.

El criterio principal de valoración de la seguridad (incidencia combinada de muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio, ictus incapacitante) fue el mismo para ambos grupos de tratamiento ($P = 0,86$).

El nifedipino mostró efectos positivos en dos de los tres criterios secundarios de valoración predefinidos. La incidencia combinada de muerte, episodios cardiovasculares importantes, revascularizaciones y angiogramas coronarios se redujo en un 11 % ($P = 0,0012$), principalmente por causa de una reducción significativa de los angiogramas coronarios en el grupo del nifedipino (150 angiogramas coronarios menos como primer episodio con el nifedipino que con el placebo). El número total de episodios vasculares se redujo en un 9 % ($P = 0,027$), principalmente como consecuencia de la disminución de la necesidad de efectuar intervenciones coronarias percutáneas invasivas y de derivación coronaria (en total, 89 intervenciones menos como primer episodio con el nifedipino que con el placebo). En el tercero de los criterios secundarios de valoración (episodios cardiovasculares importantes), no se observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento ($P = 0,26$).

En el estudio prospectivo internacional, aleatorizado y con doble ciego INSIGHT, en el que participaron 6321 pacientes hipertensos con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional que se sometieron a un seguimiento durante 3 a 4,8 años, se investigó el efecto del nifedipino en la morbimortalidad por episodios cardiovasculares y cerebrovasculares en comparación con una combinación diurética de hidroclorotiazida y amilorida. Se demostró un efecto comparable en el criterio principal de valoración de ictus, IM o mortalidad por causas cardiovasculares con una reducción comparable de la presión arterial.

5.1.4 Población pediátrica

Se dispone de información escasa sobre la comparación del nifedipino con otros antihipertensores tanto para la hipertensión aguda como para la hipertensión crónica con diferentes fórmulas con dosis diferentes. Se han demostrado los efectos antihipertensores del nifedipino, pero siguen sin establecerse las recomendaciones de dosis, la seguridad a largo plazo y el efecto en los resultados cardiovasculares. No existen fórmulas específicas para niños.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Características generales

Los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino están formulados para obtener un ritmo de liberación aproximadamente constante durante 24 horas. Los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino son aptos para ser administrados una vez al día.

El ritmo de liberación no depende del pH ni de la motilidad gastrointestinal. Tras su ingestión, los componentes biológicamente inertes del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y se eliminan en las heces en forma de cubierta insoluble.

5.2.1 Absorción

El nifedipino administrado por vía oral se absorbe casi por completo en el tubo digestivo. La biodisponibilidad sistémica de las fórmulas de liberación inmediata de nifedipino administradas por vía oral (cápsulas de nifedipino) se encuentra entre el 45 % y el 56 % debido a un efecto de primer paso. En equilibrio estacionario, la biodisponibilidad de los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino oscila entre el 68 % y el 86 % en relación a las cápsulas de nifedipino. La administración con alimentos altera levemente la velocidad de absorción, pero no influye en el grado de absorción.

5.2.2 Distribución

El nifedipino se une a las proteínas plasmáticas (albúmina) en aproximadamente un 95 %. Se ha determinado que la semivida de distribución tras su administración intravenosa se encuentra entre los cinco y los seis minutos.

5.2.3 Metabolismo o Biotransformación

Tras su administración oral, el nifedipino se metaboliza en la pared intestinal y en el hígado, principalmente mediante procesos oxidativos. Los metabolitos no presentan ninguna actividad farmacodinámica. El nifedipino se elimina en forma de sus metabolitos, fundamentalmente por los riñones, y aproximadamente entre el 5 % y el 15 % se excreta a través de la bilis en las heces. Solo se detectan trazas de nifedipino sin metabolizar (inferiores al 0,1 %) en la orina.

5.2.4 Eliminación

La semivida de eliminación terminal es de 1,7 a 3,4 h con las fórmulas convencionales (cápsulas de nifedipino). La semivida terminal tras la administración de comprimidos de liberación prolongada de nifedipino no constituye un parámetro significativo, ya que se mantiene una concentración plasmática prácticamente estable durante su liberación de los comprimidos y su absorción. Tras la liberación y la absorción de la última dosis, la concentración plasmática decae con una semivida de eliminación igual a la observada con las fórmulas convencionales.

Características en los pacientes

No existen diferencias significativas en la farmacocinética del nifedipino entre los sujetos sanos y los sujetos con insuficiencia renal. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos pacientes.

En pacientes con disfunción hepática, la semivida de eliminación se prolonga de forma perceptible y la eliminación total se reduce. Debido a la duración de la acción de la fórmula, los comprimidos de liberación prolongada de nifedipino no deben administrarse a estos pacientes.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de una sola dosis y toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Se ha demostrado que el nifedipino produce efectos teratogénicos en ratas, ratones y conejos que abarcan anomalías digitales, malformación de las extremidades, fisura palatina, hendidura esternal y malformación de las costillas.

Las anomalías digitales y la malformación de las extremidades son posiblemente consecuencia de la alteración del flujo sanguíneo uterino, pero también se han observado en animales tratados con nifedipino exclusivamente después del final del período de organogénesis.

La administración de nifedipino se asoció a una diversidad de efectos embriotóxicos, placentotóxicos y fetotóxicos, entre ellos raquitismo fetal (ratas, ratones y conejos), reducción del tamaño placentario y un hipodesarrollo de las vellosidades coriónicas (monos), muertes de fetos y embriones (ratas, ratones, conejos) y una prolongación del embarazo o una reducción de la supervivencia neonatal (en ratas, no se ha evaluado en otras especies). No pueden descartarse posibles riesgos para los seres humanos si se logra una exposición sistémica lo suficientemente alta, aunque todas las dosis asociadas a los efectos teratogénicos, embriotóxicos o fetotóxicos en animales resultaron tóxicas para las madres y constituyeran dosis que superaban varias veces la dosis máxima recomendada para los humanos.

En los análisis *in vitro* e *in vivo*, el nifedipino no se asoció a propiedades mutagénicas.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Óxido de polietileno
Hipromelosa (E-464)
Cloruro de sodio
Estearato de magnesio
Óxido de hierro (E-172)

Recubrimiento del sello:

Hipromelosa (E-464)

Recubrimiento de acetato de celulosa:

Acetato de celulosa
Macrogol (PEG-4000)

Recubrimiento pelicular:

Hidroxipropilcelulosa (E-463)

Hipromelosa (E-464)

Dióxido de titanio (E-171)

Talco (E-553b)

Óxido de hierro rojo (E-172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de PVC-PE-PVDC y aluminio. Blísteres de 28, 30, 90 y 98 comprimidos.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Cipla (EU) Limited, Hillbrow House, Hillbrow Road, Esher, Surrey, KT10 9NW, Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

79003

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

Diciembre 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2016