

## **NIFED SOL NIFEDIPINA**

Comprimidos recubiertos de liberación controlada  
como Sistema Osmótico de Liberación (SOL)

Industria Argentina  
Venta bajo receta

### **Fórmula**

Cada comprimido recubierto de NIFED SOL 30 mg contiene:

Nifedipina (equivalente a una liberación controlada de 30 mg) 33,00 mg.

Excipientes: cloruro de sodio 111,70 mg, povidona 25 mg, óxido de polietileno 75,00 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 6,30 mg, estearato de magnesio 4,00 mg, dióxido de silicio coloidal 3,60 mg, polisorbato 20 1,40 mg, óxido de hierro rojo 0,19 mg, éster de celulosa 47,53 mg, polietilenglicol 400 2,47 mg, celulosa microcristalina 55 mg, opadry 11,81 mg.

Cada comprimido recubierto de NIFED SOL 60 mg contiene:

Nifedipina (equivalente a una liberación controlada de 60 mg) 66,00 mg.

Excipientes: cloruro de sodio 223,40 mg, povidona 50,00 mg, óxido de polietileno 150,00 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 12,60 mg, estearato de magnesio 8,00 mg, dióxido de silicio coloidal 7,20 mg, polisorbato 20 2,80 mg, óxido de hierro rojo 0,32 mg, éster de celulosa 54,18 mg, polietilenglicol 400 2,82 mg, celulosa microcristalina 110,00 mg, opadry 19,68 mg.

**NIFED SOL** está fabricado con el Sistema SOL (Sistema Osmótico de Liberación). El SOL está constituido por un núcleo recubierto por una membrana semipermeable (permeable sólo al agua e impermeable a los iones del medio) y un orificio realizado por iluminación con rayo láser. Cuando el sistema entra en contacto con el agua a nivel del tracto gastrointestinal, ésta ingresa al núcleo permeando a través de la membrana. Debido a la fuerza osmótica que se genera en el interior del comprimido, se libera su contenido a través del orificio perforado dejando libre el principio activo. Respecto a la disponibilidad del principio activo la tasa de liberación es constante y demostró ser independiente del pH y la motilidad gastrointestinal.

### **Acción terapéutica**

Antihipertensivo, vasodilatador coronario.

Código ATC: C08CA05.

### **Indicaciones**

- Tratamiento de los distintos grados de hipertensión arterial.
- Profilaxis de la angina de pecho crónica estable, ya sea como monoterapia o en combinación con un beta-bloqueante.

### **Propiedades farmacológicas**

#### ***Acción farmacológica***

La nifedipina es un antagonista cálcico del tipo 1,4-dihidropiridina. Los antagonistas cálcicos reducen el flujo transmembrana de los iones de calcio a través de los canales lentos de calcio en la célula. Como un antagonista cálcico, específico y potente, la nifedipina actúa principalmente en las células del miocardio y las células del músculo liso de las arterias coronarias y los vasos de resistencia periféricos. La principal acción de la nifedipina es relajar el músculo liso arterial, tanto en la circulación coronaria como periférica. El comprimido de nifedipina está formulado para lograr un perfil de liberación adecuado permitiendo una administración diaria que sea eficaz para el uso clínico.

En la hipertensión, la principal acción de la nifedipina es causar vasodilatación periférica y reducir así la resistencia periférica. Nifedipina administrada una vez al día proporciona un control de la presión arterial elevada las 24 horas. Nifedipina causa la reducción de la presión arterial de manera que el porcentaje de reducción es proporcional a su nivel inicial. En los individuos normotensos, nifedipina tiene poco o ningún efecto sobre la presión arterial.

En la angina de pecho, la nifedipina reduce la resistencia vascular periférica y coronaria, lo que lleva a un aumento en el flujo sanguíneo coronario, el gasto cardíaco y el volumen sistólico, mientras que disminuye la poscarga. Además, la nifedipina dilata tanto las arterias coronarias ateroscleróticas como las sanas. Por lo tanto, protege al corazón contra el espasmo de dichas arterias y mejora la perfusión del miocardio isquémico. Nifedipina reduce la frecuencia de los ataques dolorosos y los cambios isquémicos en el ECG (electrocardiograma) independientemente de la contribución relativa de espasmos de las arterias coronarias o aterosclerosis.

#### *Población pediátrica*

La información disponible para nifedipina, 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 nifedipina, 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.

#### **Farmacocinética**

##### *Características generales:*

Los comprimidos están formulados para proporcionar nifedipina a un ritmo aproximadamente constante durante 24 horas. La nifedipina es liberada del comprimido mediante un proceso osmótico, controlado por una membrana, con una cinética de orden cero. El perfil farmacocinético de esta formulación se caracteriza por fluctuaciones pico-valle reducidas. La concentración plasmática de 0-24 horas en comparación con perfiles de tiempo en el estado estacionario son similares a la meseta, lo que hace que el comprimido de nifedipina sea apropiado para la administración una vez al día.

La tasa de liberación de la droga es independiente del pH o la motilidad gastrointestinal. Durante la deglución, los componentes biológicamente inertes del comprimido permanecen intactos durante el tránsito gastrointestinal y son eliminados en las heces como una cubierta insoluble.

##### *Absorción*

Luego de la administración oral, la nifedipina es casi completamente absorbida en el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad sistémica luego de la administración de nifedipina de liberación inmediata es 45-56% debido al metabolismo de primer paso. En equilibrio estacionario, la biodisponibilidad de los comprimidos de liberación prolongada de nifedipina oscila entre el 68 % y el 86 % en relación. Su administración en presencia de alimentos altera ligeramente la tasa temprana de absorción pero no influye en la biodisponibilidad.

##### *Distribución*

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

##### *Biotransformación*

Luego de la administración oral, nifedipina es metabolizada en la pared intestinal e hígado, principalmente por procesos oxidativos. Estos metabolitos no muestran actividad farmacodinámica. Nifedipina es excretada en forma de metabolitos, predominantemente por vía renal y aproximadamente 5 a 15% por la bilis en las heces. El fármaco inalterado es recuperado únicamente en trazas (por debajo de 0,1%) en la orina.

##### *Eliminación*

La vida media de eliminación terminal es de 1,7 a 3,4 h con las fórmulas convencionales. La vida media de eliminación luego de la administración de nifedipina de liberación controlada no representa un parámetro significativo ya que se mantiene una meseta de concentración plasmática durante la liberación y absorción de los comprimidos. Luego de la liberación y absorción de la última dosis, la concentración plasmática finalmente disminuye con una vida media de eliminación como la observada en formulaciones convencionales.

### ***Características en grupos especiales de pacientes***

En casos de disfunción renal no se observan cambios sustanciales en comparación con voluntarios sanos, por lo tanto no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

En casos de disfunción hepática la vida media se prolonga y el clearance total se reduce. Debido a la duración de la acción de la formulación, no se debe administrar NIFED SOL en pacientes con insuficiencia hepática.

### **Posología y modo de administración**

MUY IMPORTANTE: LOS COMPRIMIDOS DEBERAN TRAGARSE ENTEROS; BAJO NINGUNA CIRCUNSTANCIA SE DEBEN FRAGMENTAR, CORTAR O TRITURAR CON LOS DIENTES. Pueden ser tomados con un vaso de agua, ya sea con o sin alimentos. Los comprimidos deben tomarse a intervalos de aproximadamente 24 horas, es decir, a la misma hora cada día, preferentemente durante la mañana.

NIFED SOL no se debe tomar con jugo de pomelo (ver *Interacciones medicamentosas*).

### **Régimen de dosificación**

En la hipertensión leve o moderada, la dosis inicial recomendada es de un comprimido de 20 mg una vez al día. En la hipertensión severa, 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 paciente hasta un máximo de 90 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 paciente hasta un máximo de 90 mg una vez al día.

Los pacientes cuyos síntomas de hipertensión o de angina estén controlados con nifedipina liberación inmediata pueden cambiar con seguridad de tratamiento para recibir comprimidos de liberación controlada de nifedipina.

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 controlada de nifedipina. 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.

La co-administración con inhibidores del sistema CYP3A4 o inductores CYP 3A4 puede requerir un cambio de la dosis de nifedipina o incluso su suspensión

### **Duración del tratamiento**

El tratamiento puede continuarse indefinidamente.

### **Información adicional sobre poblaciones especiales**

#### **Niños**

La seguridad y efectividad de nifedipina en niños menores a 18 años de edad no ha sido establecida.

#### Ancianos

En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes mayores a 65 años de edad.

#### Pacientes con insuficiencia renal

En base a los datos farmacocinéticos, no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

#### Pacientes con insuficiencia hepática

Puede ser necesario un monitoreo cuidadoso y, en casos severos, una reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

NOTA: El comprimido de NIFED SOL no se disuelve en el aparato digestivo, sino que libera progresivamente su contenido, que incluye el medicamento, sin cambiar su aspecto exterior. Por esta razón el paciente puede ver la cubierta externa en las heces, con un aspecto similar al comprimido. Esto no significa que el medicamento no se ha absorbido o está inactivo; se trata, simplemente, de la cubierta externa que se elimina sin modificaciones.

#### **Contraindicaciones**

Este fármaco no debe administrarse a pacientes con hipersensibilidad conocida a la nifedipina, o a otras dihidropiridinas, debido al riesgo teórico de reacción cruzada, o a cualquiera de los excipientes.

La nifedipina no debe utilizarse en casos de shock cardiogénico, estenosis aórtica clínicamente significativa, angina inestable, o durante o dentro del mes de un infarto de miocardio.

La nifedipina no debe utilizarse para el tratamiento de ataques agudos de angina de pecho.

La seguridad de nifedipina en la hipertensión maligna no se ha establecido.

La nifedipina no debe utilizarse para la prevención secundaria del infarto de miocardio.

Debido a la duración de la acción de la formulación, la nifedipina no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática.

La nifedipina no debe administrarse a pacientes con antecedentes de obstrucción gastrointestinal, obstrucción esofágica, o cualquier grado de disminución del diámetro luminal del aparato gastrointestinal.

La nifedipina no debe utilizarse en pacientes con una bolsa de Kock (ileostomía después de proctocolectomía).

La nifedipina está contraindicada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal o enfermedad de Crohn.

La nifedipina no debe administrarse concomitantemente con rifampicina ya que los niveles plasmáticos de la nifedipina efectiva no pueden lograrse debido a la inducción enzimática (ver *Interacciones medicamentosas*).

#### **Advertencias y precauciones**

Los comprimidos deben tragarse enteros, bajo ninguna circunstancia se deben fragmentar, cortar o triturar con los dientes.

Se debe tener precaución en pacientes con hipotensión, ya que hay un riesgo de mayor reducción de la presión arterial. También se debe tener cuidado en pacientes con presión arterial muy baja (hipotensión grave con presión arterial sistólica inferior a 90 mm Hg)

No se debe utilizar nifedipina durante el embarazo excepto que la condición clínica de la madre requiera un tratamiento con nifedipina. La nifedipina debe ser administrada únicamente a mujeres con hipertensión severa cuyo tratamiento estándar no haya dado resultado. Se debe ejercer un cuidadoso control de la presión arterial cuando se administra nifedipina con sulfato de magnesio intravenoso, debido a la posibilidad de una disminución excesiva de la presión arterial, lo que podría

perjudicar a la madre y al feto. Para obtener más información acerca del uso en el embarazo, consulte la sección *Embarazo*.

No se recomienda el uso de nifedipina durante el periodo de lactancia ya que se ha reportado que se excreta en la leche materna y los efectos en los infantes son desconocidos.

Puede ser necesario un monitoreo cuidadoso y, en casos severos, una reducción de dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

La nifedipina puede ser usada en combinación con drogas beta-bloqueantes y otros agentes antihipertensivos, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de un efecto aditivo que resulte en una hipotensión postural. La nifedipina no evitará posibles efectos rebote tras la interrupción de otras terapias antihipertensivas.

La nifedipina debe utilizarse con precaución en pacientes cuya reserva cardíaca es deficiente. En ocasiones se ha observado el deterioro de la insuficiencia cardíaca con nifedipina.

Los pacientes diabéticos que toman nifedipina pueden requerir un ajuste de su control.

En pacientes en diálisis con hipertensión maligna e hipovolemia, puede ocurrir una marcada disminución de la presión arterial.

La nifedipina se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Los medicamentos que se sabe que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden alterar tanto el primer paso o el clearance de la nifedipina (ver *Interacciones medicamentosas*).

Los medicamentos conocidos como inhibidores del sistema citocromo P450 3A4, y que por lo tanto pueden dar lugar a aumentos en las concentraciones plasmáticas de nifedipina incluyen, por ejemplo:

- Antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina).
- Anti-VIH inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir).
- Antimicóticos azoles (por ejemplo, ketoconazol).
- Los antidepresivos, la nefazodona y fluoxetina.
- Quinupristina / dalfopristina.
- Ácido valproico.
- Cimetidina.

Tras la administración conjunta de estos fármacos, la presión arterial debe ser monitoreada y, en caso necesario, debe ser considerada una reducción de la dosis de nifedipina.

Como la membrana externa del comprimido de nifedipina no se digiere, lo que parece ser el comprimido completo puede verse en el sanitario o asociado con las heces del paciente. Además, como resultado de esto, se debe tener cuidado cuando se administre nifedipina a los pacientes, ya que pueden ocurrir síntomas de obstrucción. En casos muy raros se pueden producir bezoares pudiendo requerir intervención quirúrgica.

En casos aislados, se han descrito síntomas obstructivos, sin antecedentes de trastornos gastrointestinales.

Se puede experimentar un efecto falso positivo cuando se realiza rayos X con contraste de bario.

Para su uso en poblaciones especiales ver *Posología y modo de administración*.

### ***Interacciones medicamentosas***

#### ***Fármacos que afectan a la nifedipina***

Nifedipina es metabolizada a través del sistema del citocromo P450 3A4, localizado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Los medicamentos que se sabe que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden alterar tanto el metabolismo de primer paso (tras la administración oral) como el clearance de la nifedipina.

El grado, así como la duración de las interacciones deben tenerse en cuenta cuando se administre nifedipina junto con los siguientes medicamentos:

**Rifampicina:** La rifampicina induce fuertemente el sistema del citocromo P450 3A4. Tras la coadministración con rifampicina, la biodisponibilidad de la nifedipina es claramente reducida y por lo tanto debilita su eficacia. El uso de nifedipina en combinación con rifampicina por lo tanto está contraindicado (ver *Contraindicaciones*).

Tras la coadministración de inhibidores conocidos del sistema del citocromo P450 3A4, la presión arterial debe ser monitoreada y, en caso necesario, se debe considerar una reducción en la dosis de nifedipina (ver secciones *Posología y modo de administración* y *Advertencias y Precauciones*). En la mayoría de estos casos, hasta el momento no se realizaron estudios formales para evaluar el potencial de una interacción entre nifedipina y los fármacos que se enumeran.

#### *Drogas que aumentan la exposición de nifedipina*

- Antibióticos macrólidos (por ejemplo, eritromicina).
- Anti-VIH inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir).
- Azólicos antimicóticos (por ejemplo, ketoconazol).
- Fluoxetina.
- Nefazodona.
- Quinupristina / dalfopristina.
- Cisaprida.
- Ácido valproico.
- Cimetidina.
- Diltiazem.

Tras la administración concomitante de inductores del sistema citocromo P450 3A4, la respuesta clínica a la nifedipina debe ser monitoreada y, si es necesario, considerar un aumento en la dosis de nifedipina. Si la dosis de nifedipina se incrementa durante la administración de ambos fármacos, debe ser considerada una reducción de la dosis de nifedipina cuando el tratamiento se discontinúa.

#### *Drogas que disminuyen la exposición de nifedipina*

- Rifampicina (véase más arriba).
- Fenitoína.
- Carbamazepina.
- Fenobarbital.

#### *Efectos de la nifedipina sobre otros fármacos*

La nifedipina puede incrementar el efecto hipotensor de los antihipertensivos utilizados simultáneamente:

Cuando la nifedipina es administrada simultáneamente con bloqueantes de los receptores  $\beta$  el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que se conoce que desarrolla, en casos aislados, un deterioro de la insuficiencia cardíaca.

*Digoxina:* la administración simultánea de nifedipina y digoxina puede conducir a la reducción del clearance de digoxina y, por lo tanto, un aumento en el nivel de digoxina plasmática. Por consiguiente, el paciente debe ser sometido a un control preventivo para los síntomas de sobredosis de digoxina y, si es necesario, la dosis del glucósido debe ser reducida.

*Quinidina:* la coadministración de nifedipina con quinidina puede disminuir los niveles plasmáticos de quinidina, y luego de la suspensión de nifedipina, se puede observar un claro aumento en los niveles de quinidina plasmática en casos individuales. Consecuentemente, cuando nifedipina es adicionalmente administrada o discontinuada, se recomienda el monitoreo de la concentración plasmática de quinidina, y si es necesario, ajustar la dosis de quinidina. La presión arterial debe ser monitoreada cuidadosamente y, si es necesario, se debe disminuir la dosis de nifedipina.

*Tacrolimus:* el tacrolimus se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Los datos publicados indican que la dosis de tacrolimus administrado simultáneamente con nifedipina puede reducirse en casos individuales. Tras la administración conjunta de ambos fármacos, las concentraciones plasmáticas de tacrolimus deberían ser monitoreadas y, si es necesario, considerar una reducción de la dosis de tacrolimus.

#### *Interacciones medicamentosas de alimentos*

El jugo de pomelo inhibe el sistema del citocromo P450 3A4. Por lo tanto, la administración de nifedipina junto con el jugo de pomelo, resulta en un aumento de las concentraciones plasmáticas y

una prolongación de la acción de nifedipina debido a una disminución del metabolismo de primer paso o disminución del clearance. Como consecuencia, el efecto hipotensor de la nifedipina puede aumentar. Después de la ingesta habitual del jugo de pomelo, este efecto puede durar por lo menos tres días después de la última ingesta del jugo. La ingestión de pomelo/ jugo de pomelo debe ser por lo tanto evitado mientras se esté tomando nifedipina (ver *Posología y modo de administración*).

#### Otras formas de interacción

La nifedipina puede incrementar falsamente los valores espectrofotométricos del ácido vanililmandélico urinario. Sin embargo, las mediciones no se ven afectadas en el HPLC (Cromatografía líquida de alta performance, por sus siglas en inglés).

#### **Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinarias**

Las reacciones al fármaco, que varían en intensidad según cada individuo, pueden alterar la habilidad de conducir o de operar maquinarias. Esto se aplica particularmente al comienzo del tratamiento, con los cambios de medicación y en combinación con alcohol.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad**

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis única y repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico.

Tras la administración oral e intravenosa (i.v) aguda de la nifedipina en varias especies animales, se obtuvieron los siguientes valores de DL<sub>50</sub> (mg/kg):

Ratón	Oral: 494 (421 hasta 572) *	i.v: 4,2 (3,8 a 4,6) *
Rata	Oral: 1022 (950-1087) *	i.v: 15,5 (13,7-17,5) *
Conejo	Oral: 250-500	i.v: 2-3
Gato	Oral: ~ 100	i.v: 0,5-8
Perro	Oral:> 250	i.v: 2-3
* 95% intervalo de confianza.		

En estudios de toxicidad subaguda y subcrónica en ratas y perros, nifedipina fue tolerada sin daño a dosis orales de hasta 50 mg/kg (ratas) y 100 mg/kg (perros) durante períodos de trece y cuatro semanas, respectivamente. Tras la administración intravenosa, los perros toleraron hasta 0,1 mg/kg de nifedipina durante seis días sin sufrir daños. Las ratas toleraron la administración intravenosa diaria de 2,5 mg/kg de nifedipina en un período de tres semanas sin daños.

En estudios de toxicidad crónica en perros con el tratamiento con una duración de hasta un año, nifedipina fue tolerada sin daño a dosis de hasta e incluyendo 100 mg/kg por vía oral. En ratas, se produjeron efectos tóxicos en concentraciones superiores a 100 ppm en el alimento (aproximadamente 5-7 mg/kg de peso corporal).

En un estudio de carcinogénesis en ratas (dos años), no hubo evidencia de un efecto carcinogénico de la nifedipina.

La administración de nifedipina fue asociada con una variedad de efectos embriotóxicos, fetotóxicos y placentotóxicos, incluyendo retraso del crecimiento en fetos (ratas, ratones, conejos), placentas pequeñas y vellosidades coriónicas subdesarrolladas (monos), muertes embrionarias y fetales (ratas, ratones, conejos) y embarazo prolongado/disminución de la supervivencia neonatal (ratas, no se evaluó en otras especies). El riesgo en los seres humanos no se puede descartar si se logra una exposición sistémica suficientemente alta, sin embargo, todas las dosis asociadas a los efectos teratogénicos, embriotóxicos o fetotóxicos en animales eran tóxicas para la madre y fueron varias veces la dosis máxima recomendada para los seres humanos.

En estudios *in vitro* e *in vivo*, la nifedipina no se ha asociado con propiedades mutagénicas.

#### **Efectos teratogénicos**

Nifedipina ha demostrado que produce resultados teratogénicos en ratas, ratones y conejos, incluyendo anomalías digitales, malformación de las extremidades, paladar hendido, esternón hendido y malformación de las costillas.

Anomalías digitales y la malformación de las extremidades son, posiblemente, un resultado del flujo sanguíneo uterino comprometido, pero también se han observado en los animales tratados con nifedipina únicamente después de la finalización del período de organogénesis.

### **Embarazo**

No se debe utilizar nifedipina durante el embarazo excepto que la condición clínica de la madre requiera un tratamiento con nifedipina. No hay estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales demostraron embriotoxicidad, fototoxicidad y teratogenicidad.

De la evidencia clínica disponible no ha sido identificado un riesgo prenatal específico, a pesar que se han reportado un aumento en la asfixia perinatal, cesáreas, así como prematuridad y retraso del crecimiento intrauterino. No está claro si estos informes se deben a la hipertensión subyacente, a su tratamiento, o a un efecto específico de la droga.

La información disponible es insuficiente para descartar efectos adversos en el feto y el recién nacido. Por lo tanto, cualquier uso en el embarazo requiere de una muy cuidadosa evaluación individual de riesgo-beneficio, y solo debe ser considerado si todas las otras opciones de tratamiento no están indicadas o no han sido eficaces.

Se ha observado edema agudo de pulmón cuando los bloqueantes de los canales del calcio, entre otros nifedipina, se han usado como agentes tocolíticos durante el embarazo, especialmente en casos de embarazo múltiple (gemelos o más), por vía intravenosa y/o con el uso concomitante de agonistas  $\beta_2$ .

En casos aislados de fertilización *in vitro* los antagonistas cálcicos como la nifedipina han sido asociados con cambios bioquímicos reversibles en la sección de la cabeza de los espermatozoides que pueden resultar en una función espermática alterada. En aquellos que han intentado varias veces sin éxito engendrar un hijo mediante fertilización *in vitro*, y donde no hay otra explicación que se puede encontrar, deben ser considerados a los antagonistas cálcicos como la nifedipina como posibles causas.

### **Lactancia**

Nifedipina se excreta en la leche materna. La concentración de nifedipina en la leche es casi comparable con 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 a la nifedipina del lactante.

### **Reacciones adversas**

Las reacciones adversas medicamentosas que aparecen como "frecuente" fueron observadas con una frecuencia por debajo del 3%, con excepción del edema (9,9%) y la cefalea (3,9%). Las frecuencias de reacciones adversas medicamentosas reportadas con productos que contienen nifedipina se resumen en la tabla de abajo. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente según la gravedad. Las frecuencias se definen como frecuentes ( $\geq 1/100$  y  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ) y raros ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ). Las reacciones adversas medicamentosas identificadas sólo durante la farmacovigilancia poscomercialización, y para las que no puede estimarse una frecuencia, están incluidas en "desconocido".

<b>Clasificación órgano - sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco Frecuente</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconocido</b>
Trastornos de los sistemas sanguíneo y linfático				Agranulocitosis Leucopenia



<b>Clasificación órgano - sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco Frecuente</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconocido</b>
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Edema alérgico / Angioedema (incluyendo edema laríngeo*)	Prurito Urticaria Erupción	Anafilaxia / Reacción anafiláctica
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Trastornos del sueño		
Trastornos metabólicos y nutricionales				Hiperglucemia
Trastornos del Sistema Nervioso	Cefalea	Vértigo Migraña Mareo Temblor	Par-/Disestesia	Hipoestesia Somnolencia
Trastornos oculares		Alteraciones visuales		Dolor ocular
Trastornos cardíacos		Taquicardia Palpitaciones		Dolor de pecho (Angina de pecho)
Trastornos vasculares	Edema (incluyendo edema periférico) Vasodilatación	Hipotensión Síncope		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Hemorragia nasal Congestión nasal		Disnea Edema pulmonar**
Trastornos gastrointestinales	Constipación	Dolor gastrointestinal y abdominal Náusea Dispepsia Flatulencia Boca seca	Hiperplasia gingival	Bezoar Disfagia Obstrucción intestinal Úlcera intestinal 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 Fotosensibilidad reacción alérgica Púrpura palpable
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		Calambres musculares Inflamación de las articulaciones		Artralgia Mialgia

<b>Clasificación órgano - sistema (MedDRA)</b>	<b>Frecuente</b>	<b>Poco Frecuente</b>	<b>Raros</b>	<b>Desconocido</b>
Trastornos renales y urinarios		Poliuria Disuria		
Sistema reproductivo y enfermedades de la mama		Disfunción eréctil		
Trastornos generales y del sitio de administración	Sensación de malestar	Dolor inespecífico Escalofríos		

\* Puede dar lugar a resultados que ponen en peligro la vida.

\*\* Se han reportado casos cuando se ha utilizado como tocolítico durante el embarazo.

En pacientes en diálisis con hipertensión maligna e hipovolemia puede ocurrir una caída indistinguible de la presión arterial como resultado de la vasodilatación.

## **INFORMACION PARA EL PACIENTE**

### **Lea con cuidado esta información antes de usar el medicamento**

#### **Composición de NIFED SOL**

El principio activo de NIFED SOL es nifedipina. Los comprimidos recubiertos como Sistema Osmótico de Liberación contienen nifedipina 33 mg y 66 mg (equivalente a una liberación controlada de 30 mg y 60 mg respectivamente). Los demás componentes de los comprimidos recubiertos como Sistema Osmótico de Liberación son: cloruro de sodio, povidona, óxido de polietileno, hidroxipropilmetilcelulosa, estereato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, polisorbato, óxido de hierro rojo, éster de celulosa, polietilenglicol, celulosa microcristalina y opadry.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si experimenta cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **¿Qué es NIFED SOL?**

NIFED SOL contiene nifedipina y pertenece a un grupo de medicamentos denominado antagonistas del calcio. NIFED SOL se utiliza para tratar la hipertensión arterial o angina de pecho (angina pectoris).

*Hipertensión arterial:* NIFED SOL actúa relajando y dilatando los vasos sanguíneos. Esto facilita el flujo sanguíneo y disminuye la presión arterial. La baja presión arterial reduce el esfuerzo realizado por el corazón.

*Angina de pecho:* NIFED SOL actúa relajando y expandiendo las arterias que irrigan al corazón. Esto aumenta el flujo sanguíneo y mejora el suministro de oxígeno al corazón, reduciendo así, el esfuerzo que éste realiza. Ya que el corazón se encuentra menos sobreesigido, entonces sus ataques por angina serán menos severos y menos frecuentes.

#### **Antes de usar este medicamento**

##### ***No tome NIFED SOL:***

- Si ha sufrido un ataque cardíaco en el último mes.
- Si experimenta un ataque de angina repentino. NIFED SOL no aliviará los síntomas de la

- angina de manera rápida.
- Si tiene angina inestable.
  - Si es alérgico al principio activo (nifedipina) o a cualquier otro medicamento similar (conocidos como dihidropiridinas) o a cualquier otro componente de NIFED SOL.
  - Si está en tratamiento con rifampicina, un antibiótico.
  - Si sufre de una enfermedad hepática que evita que su hígado funcione de manera efectiva.
  - Si padece de una enfermedad inflamatoria intestinal, tal como la enfermedad de Crohn.
  - Si tiene o ha tenido una obstrucción o estrechamiento intestinal.
  - Si alguna vez ha sufrido una obstrucción esofágica (esófago: conducto que conecta a la garganta con el estómago).
  - Si le han informado que tiene un estrechamiento en la válvula aórtica del corazón (estenosis)
  - Si alguna vez ha experimentado un colapso debido a un problema del corazón (shock cardiogénico) durante el cual tiene una respiración jadeante, se torna pálido y experimenta sequedad en la boca y sudoración fría.
  - Si tiene una “Bolsa de Kock” (un reservorio intestinal construido quirúrgicamente con intestino delgado con una abertura a través de la pared abdominal) en la región intestinal.
  - Si su presión arterial continúa elevada a pesar del tratamiento (hipertensión maligna)

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), por favor, vuelva a consultar a su médico.

#### ***Tenga especial cuidado con NIFED SOL***

Consulte con su médico o farmacéutico antes de tomar el medicamento si:

- tiene una baja presión arterial y le han prescrito NIFED SOL para la angina. El tratamiento puede provocar que su presión arterial disminuya aún más.
- tiene una enfermedad cardíaca y su corazón no puede ser sobreexigido (reserva cardíaca disminuida)
- está embarazada.
- está en periodo de lactancia. Debe discontinuar la lactancia antes de tomar NIFED SOL.
- es diabético. Puede que requiera un ajuste en el tratamiento para la diabetes. Si tiene alguna duda por favor consulte a su médico.
- se somete regularmente a diálisis. Si tiene una hipertensión arterial y un volumen de sangre bajo, puede experimentar una repentina disminución de la presión arterial luego de la administración de NIFED SOL.
- su hígado no funciona de manera eficiente. Su médico puede decidir realizar análisis de sangre. También le puede indicar reducir la dosis de NIFED SOL.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), por favor, vuelva a consultar a su médico.

Informe a su médico si:

- El dolor de pecho (angina de pecho) empeora (se vuelve más frecuente o más severa) al cabo de horas o días. Se le puede indicar interrumpir el tratamiento con NIFED SOL.
- Experimenta dolores de pecho luego de la primera dosis de NIFED SOL. Su médico puede decidir cambiar de tratamiento.
- Experimenta un aumento en la dificultad respiratoria.
- Experimenta hinchazón en los tobillos.

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriormente mencionadas (o no está seguro), por favor, vuelva a consultar a su médico.

También informe a su médico si:

- Va a recolectar una muestra de orina. NIFED SOL puede interferir con los resultados de ciertos exámenes de orina.
- Se va a realizar rayos X con contraste de bario (bario metálico). Los comprimidos pueden interferir con los resultados del examen.
- Es hombre y ha intentado varias veces sin éxito concebir un hijo mediante fertilización *in vitro*. Algunos fármacos como NIFED SOL han sido asociados con alteraciones en la función espermática.

### **Otros medicamentos y NIFED SOL**

Comunique a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otro medicamento, inclusive los obtenidos sin receta. Algunos medicamentos pueden modificar el efecto de NIFED SOL.

Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- otros medicamentos para disminuir la hipertensión arterial.
- Rifampicina (un antibiótico)
- Cimetidina (para tratar úlceras estomacales)
- Digoxina, diltiazem, quinidina o beta-bloqueantes (para tratar enfermedades del corazón)
- Quinupristina/dalfopristina (una combinación de antibióticos)
- Fenitoína, carbamazepina o ácido valproico (para tratar la epilepsia)
- Cisapride (para tratar el movimiento reducido del esófago y estómago)
- Inyecciones de sulfato de magnesio durante el embarazo (puede provocar una seria disminución de la presión arterial)
- Eritromicina (un antibiótico)
- Ketoconazol, itraconazol o fluconazol (medicamentos antimicóticos)
- Indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o amprenavir (para tratar el VIH)
- Fluoxetina o nefazodona (para tratar la depresión)
- Tacrolimus (para evitar el rechazo de órganos trasplantados)
- Fenobarbital (usualmente utilizados para tratar el insomnio y la ansiedad)

### **Alimentos y bebidas con NIFED SOL**

Se puede tomar NIFED SOL con o sin alimentos.

### **No tomar jugo de pomelo o comer pomelo durante el tratamiento con NIFED SOL**

No comience a tomar NIFED SOL si ha consumido pomelo o jugo de pomelo en los últimos 3 días. Informe a su médico si ha ingerido pomelo o jugo de pomelo recientemente. No debe tomar jugo de pomelo o comer pomelo durante el tratamiento con NIFED SOL. El jugo de pomelo es conocido por su capacidad de aumentar los niveles del ingrediente activo, nifedipina, en sangre. Este efecto puede durar hasta 3 días.

Un comprimido de NIFED SOL contiene sal (cloruro de sodio). Informe a su médico si está siguiendo una dieta baja en sodio.

### **Embarazo y lactancia**

Consulte con su médico antes de tomar este medicamento si está embarazada, planea un embarazo o sospecha que puede estarlo. Puede utilizar NIFED SOL una vez que haya sido avalado por su médico. No tome NIFED SOL si está en periodo de lactancia o planea estarlo. Si es necesario que utilice este medicamento debe discontinuar la lactancia antes de tomar NIFED SOL.

### **Conducir y operar maquinarias**

NIFED SOL puede provocar mareo, desmayos, cansancio extremo o alteraciones visuales. Esto es más probable que ocurra al inicio del tratamiento, si cambia de medicación o si ha ingerido bebidas alcohólicas. Si esto ocurre no conduzca ni utilice herramientas o maquinarias.

### **Uso apropiado del medicamento**

NIFED SOL está formulado para que tome sólo una dosis al día. Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

- *Dosis para Hipertensión arterial:* la dosis diaria es un comprimido.
- *Dosis para Angina de pecho:* la dosis va a depender de las necesidades del paciente. Su médico va a decidir la dosis para usted.
- Tome cada comprimido entero con agua (no jugo de pomelo). No mastique, triture o divida el comprimido ya que perdería sus propiedades de liberación prolongada. Si tiene dificultad para tragar el comprimido consulte con su médico, éste puede decidir cambiar de medicación.
- Siga tomando NIFED SOL hasta que su médico le indique lo contrario.

Tome el comprimido todos los días a la misma hora, preferentemente por la mañana.

Como la membrana externa del comprimido de NIFED SOL no se digiere, lo que parece ser el comprimido completo puede verse en el sanitario o asociado con las heces del paciente, lo cual es normal.

### ***Uso en niños***

Debido a que la información disponible sobre la seguridad y efectividad es limitada, no se recomienda el uso de NIFED SOL en niños y jóvenes menores de 18 años de edad.

### ***Si toma más NIFED SOL del que debe***

Consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico, acuda al centro de toxicología o sala de emergencias más cercana. Lleve el envase con usted así el médico sabe qué ha estado tomando.

Tomar demasiados comprimidos puede disminuir en gran medida la presión arterial y puede acelerar o disminuir la frecuencia cardíaca. También puede provocar un aumento en el nivel de azúcar en sangre o un aumento de acidez en sangre, inflamación pulmonar, niveles bajos de oxígeno en sangre y alteraciones de la consciencia, llevando posiblemente a la inconsciencia.

### ***Si olvidó tomar NIFED SOL***

Tome la dosis inmediatamente y continúe tomando los comprimidos programados a la hora prevista, esperando mínimamente 12 horas para tomar la próxima dosis.

No tome una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si tiene dudas sobre el uso de este medicamento consulte a su médico y/o farmacéutico.

### **Efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

#### ***Efectos adversos serios:***

- Reacción alérgica severa, repentina y generalizada incluyendo en muy raros casos shock potencialmente mortal (ej. Dificultad para respirar, disminución de la presión arterial, pulso acelerado), hinchazón (incluyendo hinchazón potencialmente mortal de las vías aéreas)
- Otras reacciones alérgicas que provoquen hinchazón debajo de la piel (posible hinchazón severa de la laringe con desenlace mortal)
- Frecuencia cardíaca acelerada (taquicardia)
- Falta de aire (frecuencia desconocida) o dificultad para respirar
- Reacciones alérgicas leves a moderadas.
- Picazón (posiblemente severa), erupción cutánea o urticaria

Consulte con su médico si experimenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente y no tome la próxima dosis ya que estos pueden ser los primeros signos de una reacción alérgica severa.

Si experimenta:

- Reacción de la piel o formación de ampollas / descamación de la piel y/o reacciones de las mucosas (en la boca/nariz o en los genitales) (necrólisis epidérmica tóxica)

Contacte a su médico de inmediato antes de continuar con el tratamiento ya que estos pueden ser signos de una reacción severa.

### **Efectos adversos menos serios**

A continuación, se enumeran otros efectos adversos provocados por NIFED SOL, comenzando con los más frecuentes:

*Efectos adversos frecuentes (afecta a 1 de cada 10 personas):*

- Dolor de cabeza
- Rubefacción
- Sensación general de malestar
- Constipación
- Hinchazón, particularmente en tobillos y piernas

*Efectos adversos poco frecuentes (afecta a 1 de cada 100 personas):*

- Dolor estomacal (dolor abdominal)
- Dolor inespecífico
- Escalofríos
- Baja presión arterial al ponerse de pie (los síntomas incluyen desmayos, mareo, aturdimiento, palpitaciones ocasionales, visión borrosa y a veces confusión)
- Desmayos
- Frecuencia cardíaca irregular (palpitaciones)
- Boca seca
- Indigestión o malestar estomacal
- Flatulencias
- Sensación de malestar (náuseas)
- Calambres musculares
- Hinchazón de articulaciones
- Alteraciones del sueño
- Ansiedad o nerviosismo
- Enrojecimiento de la piel
- Sangrado nasal
- Congestión nasal
- Vértigo
- Migraña
- Mareo
- Temblor
- Aumento de la secreción y emisión de orina
- Dificultad o dolor al orinar
- Disfunción eréctil (impotencia)
- Visión borrosa
- Aumento temporal de ciertas enzimas hepáticas

*Efectos adversos raros (afectan a 1 de cada 1000 personas):*

- Entumecimiento y hormigueo

- Inflamación de encías, encías sensibles o hinchadas, sangrado de encías

*Otros efectos adversos (frecuencia desconocida)*

- Dolor o malestar estomacal provocado por una masa extraña situada en el estómago, la cual puede requerir remoción quirúrgica.
- Dificultad para tragar
- Dolor abdominal provocado por una obstrucción o úlcera intestinal
- Vómitos
- Disminución del número de células blancas (leucopenia)
- Una disminución más severa en el número de una clase específica de células blancas (agranulocitosis)
- Aumento del nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- Disminución de la sensibilidad a la estimulación cutánea (hipoestesia)
- Somnolencia
- Dolor ocular
- Dolor de pecho (angina de pecho)
- Acidez o indigestión (insuficiencia del esfínter gastroesofágico)
- Amarilleo del blanco de la piel y el blanco de los ojos (ictericia)
- Sensibilidad a la luz (reacción alérgica de fotosensibilidad)
- Pequeñas lesiones rojizas en la piel (púrpura palpable)
- Dolor en las articulaciones
- Dolor muscular

Estos síntomas suelen desaparecer una vez que se discontinúa el tratamiento con NIFED SOL.

Si alguno de los efectos adversos mencionados se complica o duran más de lo esperado informe a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos no mencionados en este prospecto.

### **Sobredosificación**

#### *Síntomas*

Los siguientes síntomas se observan en los casos de intoxicación severa con nifedipina:

Alteraciones de la conciencia hasta el punto de coma, caída de la presión arterial, taquicardia, bradicardia, hiperglucemia, acidosis metabólica, hipoxia, shock cardiogénico con edema pulmonar.

#### *Tratamiento*

En cuanto al tratamiento se refiere, tienen prioridad la eliminación de la nifedipina y el restablecimiento de condiciones cardiovasculares estables. La eliminación debe ser lo más completa posible, incluyendo el intestino delgado, a fin de prevenir la posterior absorción inevitable de la sustancia activa.

El beneficio de la descontaminación gástrica es incierto.

1. Considere la posibilidad de carbón activado (50 g para adultos, 1 g/kg para los niños) si el paciente se presenta dentro de la hora de la ingestión de una cantidad potencialmente tóxica.

Aunque pueda parecer razonable suponer que la administración tardía de carbón activado puede ser beneficiosa para las preparaciones de liberación controlada, no hay evidencia para apoyar esto.

2. Alternativamente considerar el lavado gástrico en los adultos dentro de la hora en una sobredosis potencialmente mortal.

3. Considere la posibilidad de nuevas dosis de carbón activado cada 4 horas si se ha ingerido una cantidad clínicamente significativa de un preparado de liberación controlada en una dosis única de un laxante osmótico (por ejemplo, sorbitol, lactulosa o sulfato de magnesio).

4. Los pacientes asintomáticos deben ser observados durante al menos 4 horas después de la ingestión y por 12 horas si se ha tomado un preparado de liberación controlada.

La hemodiálisis no es útil ya que la nifedipina no es dializable, pero se recomienda la plasmaféresis (alta unión a proteínas plasmáticas, volumen de distribución relativamente bajo).

La hipotensión como resultado del shock cardiogénico y vasodilatación arterial puede ser tratada con calcio (10-20 ml de una solución al 10% de gluconato de calcio administrado por vía intravenosa durante 5-10 minutos). Si los efectos no son adecuados, el tratamiento puede continuarse, con monitorización del ECG. Si se alcanza un aumento insuficiente de la presión arterial con el calcio, se deben administrar simpaticomiméticos vasoconstrictores como la dopamina o la noradrenalina. La dosis de estos fármacos debe ser determinada por la respuesta del paciente.

La bradicardia sintomática puede ser tratada con atropina, beta-simpaticomiméticos o un marcapasos cardíaco temporal, según sea necesario.

Los fluidos adicionales deben ser administrados con precaución para evitar una sobrecarga cardíaca.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

### **Conservación**

Conservar a una temperatura hasta 20 °C. Proteger de la luz.

### **Presentación**

Se presenta en envases conteniendo 30 comprimidos recubiertos de liberación controlada como sistema osmótico de liberación (SOL).

### **MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 45.446.

Director Técnico: Alfredo Boccardo - Farmacéutico.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

Tel.: 4489-8300

E-mail: [info@phoenix.com.ar](mailto:info@phoenix.com.ar)

*“El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes”.*

*“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”.*

NCDS v05

Fecha de última revisión: 14/07/2017 – Disp. N° 7759