



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N° **5886**

BUENOS AIRES, **04 OCT 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022118-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BAYER S.A. representante en Argentina de BAYER SCHERING PHARMA AG. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto ADALAT / NIFEDIPINO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS 10 mg, autorizado por el Certificado N° 34.839.

S,  
Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 149 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

9  
R9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5886**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 57 a 75, 77 a 95 y 97 a 117, desglosando de fojas 57 a 75, para la Especialidad Medicinal denominada ADALAT / NIFEDIPINO, forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS BLANDAS 10 mg, propiedad de la firma BAYER S.A. representante en Argentina de BAYER SCHERING PHARMA AG., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 34.839 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-022118-11-1

DISPOSICIÓN Nº

**5886**

nc

PP

Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

5886



PROYECTO DE PROSPECTO

**ADALAT®**  
NIFEDIPINO 10 mg  
Cápsulas blandas  
Vía Oral

Venta bajo receta

Industria Alemana

**COMPOSICIÓN**

Cada cápsula contiene:

Nifedipino 10 mg

Excipientes: gelatina, glicerol (glicerina), polietilenglicol 400, esencia de menta, sacarina sódica, amarillo ocaso (E 110/C.I. 15985), dióxido de titanio (E 171/C.I. 77891) y agua purificada.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Vasodilatador coronario.

**INDICACIONES**


1. Enfermedad coronaria
  - Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo)
  - Angina de pecho vasoespástica (angina de Prinzmetal, angina variante)
2. Síndrome de Raynaud (síndrome de Raynaud primario y secundario)

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

El nifedipino es un calcioantagonista perteneciente al grupo de las 1,4-dihidropiridinas. Los calcioantagonistas bloquean la entrada de iones calcio a las células a través de los canales lentos de calcio que se encuentran en las membranas celulares. El nifedipino actúa principalmente sobre las células miocárdicas y del músculo liso de las arterias coronarias y en el sistema vascular periférico.

A nivel cardíaco el nifedipino dilata las arterias coronarias aumentando el flujo sanguíneo postestenótico y el aporte de oxígeno. Paralelamente reduce los requerimientos de oxígeno por disminución de la resistencia periférica (postcarga). El uso prolongado de

PLB\_ Adalat Cápsulas\_   
BAYER S.A.  
RICARDO GUZMÁN (B1605EH) MUNRO  
JOSÉ LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

  
RICARDO GUZMÁN (B1605EH) MUNRO  
VERÓNICA CASARÓ  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

5886



nifedipino puede prevenir el desarrollo de nuevas lesiones arterioescleróticas en las arterias coronarias.

El nifedipino reduce el tono vascular arteriolar y la resistencia periférica elevada y como consecuencia disminuye la presión arterial. Al comienzo del tratamiento con nifedipino puede haber una taquicardia refleja y transitoria, sin embargo, este aumento no es suficiente para compensar la vasodilatación. Además, el nifedipino aumenta la excreción de agua y sodio, tanto en el uso prolongado como en el uso a corto plazo. El descenso de la presión arterial debido al nifedipino es más marcado en los pacientes hipertensos.

En el síndrome de Raynaud, el nifedipino puede prevenir o reducir el vasoespasmo digital.

### FARMACOCINÉTICA

**Absorción y biodisponibilidad:** luego de la administración oral de ADALAT®, cápsulas blandas de gelatina de liberación rápida, el nifedipino se absorbe inmediata y casi completamente. La biodisponibilidad sistémica de nifedipino por vía oral es del 45 - 56% debido al primer paso hepático. Las concentraciones máximas en plasma y suero se alcanzan entre los 30 a 60 minutos.

La administración simultánea con alimentos retarda la absorción sin reducirla.

La siguiente tabla muestra el pico promedio de concentraciones plasmáticas ( $C_{max}$ ) de nifedipino cápsulas y sus tiempos correspondientes ( $T_{max}$ ):

| Dosis | $C_{max}$ (ug/l) | $T_{max}$ (h)                          |
|-------|------------------|--|
| 10 mg | 65 - 100         | Rápida: 0,5 - 1<br>Postprandial: 1 - 2 |

**Distribución:** el nifedipino se une a las proteínas plasmáticas (albúmina) en un 95%. La vida media luego de la administración I.V. es de 5 a 6 minutos.

**Metabolismo:** luego de la administración oral el nifedipino es metabolizado en la pared intestinal y en el hígado, principalmente por procesos oxidativos. Sus metabolitos no son farmacodinámicamente activos.

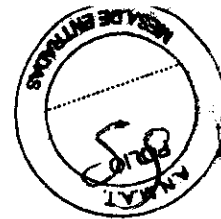
El nifedipino es excretado en forma de metabolitos predominantemente por vía renal y alrededor de un 5 - 15% por vía biliar en heces. La sustancia inalterada es recuperada en orina sólo en pequeñas cantidades (menos del 0,1%).

**Eliminación:** la eliminación final de la vida media es de 1,7 a 3,4 horas. Luego de la dosis usual no se detectó acumulación de la sustancia durante tratamiento prolongado.

PLB\_ Adalat Cápsulas\_ CCDS24

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

RICARDO GUTIERREZ GONZALEZ (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA CASARDO de 20  
FARMACEUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119



5886

En presencia de disfunción renal no se detectaron cambios sustanciales en comparación con los obtenidos en voluntarios sanos.

En casos de disfunción hepática la vida media se prolonga y el clearance total se reduce.

En casos severos, es necesaria, a veces, una reducción de la dosis.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Modo de administración: oral.

La dosis debe adaptarse en forma individual según la severidad de la enfermedad y la respuesta del paciente.

En función del cuadro clínico en cada caso, la dosis de base debe ser introducida gradualmente.

Es recomendable una titulación de dosis en aquellos pacientes con enfermedad cerebrovascular severa y en pacientes de bajo peso corporal o bajo tratamientos con otros antihipertensivos que puedan tener una respuesta excesiva al nifedipino.

#### **Adultos**

Salvo indicación médica, se recomienda en adultos la siguiente dosificación:

##### **1. En enfermedad coronaria**

- Angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo): 1 cápsula de ADALAT® 3 veces al día (3 x 10 mg/día). En caso necesario se puede aumentar la dosis gradualmente, según las necesidades individuales, hasta un máximo de 60 mg diarios.
- Angina vasoespástica (de Prinzmetal, angina variable): 1 cápsula de ADALAT® 3 veces al día (3 x 10 mg/día). En caso necesario se puede aumentar la dosis gradualmente, según las necesidades individuales, hasta un máximo de 60 mg diarios.

2. Síndrome de Raynaud: 1 cápsula de ADALAT® 3 veces al día (3 x 10 mg/día). En caso necesario se puede aumentar la dosis, según las necesidades individuales, hasta un máximo de 60 mg diarios.

La co-administración con inhibidores o inductores del citocromo P450 3A4 puede conllevar la recomendación de adaptar la dosis de nifedipino o del no uso de nifedipino (ver: "INTERACCIONES").

#### **Duración del tratamiento**

El médico determinará la duración del mismo.

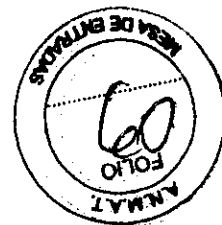
PLB\_ Adalat Cápsulas\_ CCDS24

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO

RICARDO GUTIÉRREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA CASARÓ  
FARMACEUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRÍCULA PROFESIONAL N° 13.119

PLB

5886



Debido a su pronunciada acción antiisquémica y antihipertensiva, las cápsulas de ADALAT® deben ser suspendidas gradualmente, en especial cuando se administran dosis altas.

#### **Modo de administración**

Como norma, las cápsulas de ADALAT® deben ingerirse enteras con un poco de líquido, independiente-mente de las comidas.

Debe evitarse la ingestión con jugo de pomelo.

Los pacientes que tomen dosis unitarias de 20 mg de las formulaciones de liberación rápida, como ADALAT® cápsulas, deberían dejar pasar un intervalo mínimo de 2 horas entre una y otra dosis.

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

*Niños y adolescentes:* no se ha establecido la seguridad y eficacia de las cápsulas de ADALAT® en menores de 18 años de edad.

*Pacientes geriátricos:* en comparación con los pacientes de menor edad, requieren dosis menores de mantenimiento de nifedipino debido a que la farmacocinética de las cápsulas de ADALAT® se altera en los pacientes geriátricos.

*Pacientes con deterioro de la función hepática:* es necesario realizar un control cuidadoso, y en algunos casos, disminuir la dosis.

*Pacientes con deterioro de la función renal:* según los datos de farmacocinética, no se requiere ajuste de dosis en los pacientes que tienen deteriorada la función renal (ver "FARMACOCINÉTICA").

#### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad conocida al nifedipino, o a alguno de los excipientes. Shock cardiovascular. Durante el embarazo previo a la semana 20 y durante la lactancia (ver: "Embarazo" y "Lactancia"). Combinado con rifampicina: nifedipino no debe utilizarse en combinación con rifampicina, porque no pueden ser obtenidos niveles plasmáticos eficientes de nifedipino debido a la inducción enzimática ver: "INTERACCIONES").

Las cápsulas de nifedipino de liberación rápida deben contraindicarse en angina inestable y luego de infarto de miocardio dentro de las cuatro primeras semanas (ver: "INTERACCIONES").

PLB\_ Adalat Cápsulas - celsa

BAYER S.A.  
RICARDO CHILERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

RICARDO CHILERREZ ROSE (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

4 de 20

f

5886



### PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

Se recomienda especial atención en pacientes hipotensos (hipotensión severa con presión sistólica menor de 90 mm Hg), en casos de insuficiencia cardíaca manifiesta y en casos de estenosis aórtica severa.

El tratamiento con nifedipino cápsulas (de liberación rápida) puede provocar una caída exagerada de la presión sanguínea con taquicardia refleja, lo cual puede producir complicaciones cardiovasculares. Como con otras sustancias vasoactivas puede presentarse muy raramente angina de pecho (datos de informes espontáneos), especialmente al comienzo del tratamiento. Datos de estudios clínicos confirman que la ocurrencia de ataques de angina de pecho no es común.

Se han reportado casos aislados de infarto de miocardio, aunque no ha sido posible diferenciarlo de la evolución natural de la enfermedad subyacente.

En los pacientes que sufren de angina de pecho puede ocurrir un aumento en la frecuencia, duración y severidad de los ataques angina de pecho, especialmente al comienzo del tratamiento.

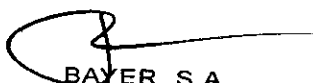
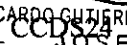
En pacientes con disfunción hepática puede ser necesario un monitoreo cuidadoso y, en casos severos, una reducción de la dosis.

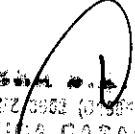
El nifedipino es metabolizado a través del sistema citocromo P450 3A4, Los fármacos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden modificar el primer paso o el aclaramiento del nifedipino (véase "Interacciones").

Drogas que son inhibidores del citocromo P450 3A4 y que puedan conducir a un aumento de las concentraciones plasmáticas del nifedipino son: los antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina), anti HIV inhibidores de la proteasa (p.ej. ritonavir), antimicóticos azólicos (p.ej. ketoconazol), los antidepresivos nefazodona y fluoxetina, quinupristina / dalfopristina, ácido valproico, cimetidina.

Luego de la co-administración de estas drogas, deberá controlarse la presión arterial y si fuera necesario deberá considerarse la reducción de la dosis de nifedipino.

La sustancia activa nifedipino es altamente fotosensible, por lo tanto, las cápsulas no deben romperse, dado que la protección contra la luz dada por la película protectora pigmentada desaparece. La sustancia activa contenida en las cápsulas es sensible a la luz y se encuentra protegida de la misma tanto dentro como fuera del estuche. No obstante, no deberán extraerse las cápsulas del envase hasta inmediatamente antes de utilizarlas.

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
PLB\_ Adalat Cápsulas -   
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

  
RICARDO GUTIERREZ GOMEZ (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA CASARO  
FARMACEUTICA  
CO-DISPENSARIA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119  
5 de 20

19

9/8/86



### **Fertilidad**

En algunos casos de fertilización in vitro, los calcioantagonistas como el nifedipino han estado asociados con cambios bioquímicos reversibles en la cabeza de los espermatozoides que puede producir disfunción espermática. En aquellos hombres que fracasan en concebir por medio de fertilización in vitro, y donde no existe otra explicación, los calcioantagonistas como el nifedipino deben ser considerados como causa probable.

### **Uso durante el embarazo**

El nifedipino está contraindicado en el embarazo (anterior a la semana 20) (ver: "Contraindicaciones").

No existen estudios controlados de seguridad y eficacia en mujeres embarazadas. Estudios en animales han demostrado una variedad de eventos embriotóxicos, placentotóxicos y fetotóxicos cuando se lo administra durante y después del periodo de organogénesis.

De las evidencias clínicas, no se ha comprobado que exista un riesgo prenatal específico, si bien han sido informados incremento de asfixia perinatal, nacimientos por cesárea así como prematuridad y retardo en el desarrollo intrauterino. No se encuentra claro si estos casos son debidos a la hipertensión subyacente, a su tratamiento o a un efecto farmacológico específico.

La información disponible no permite descartar eventos adversos en niños recién nacidos o por nacer. Es por ello que su uso luego de la semana 20 de gestación requiere en cada caso de una atenta evaluación de los riesgos y beneficios y sólo debe ser considerado luego de que otras opciones de tratamiento han sido descartadas.

Debe ser controlada atentamente la presión arterial al administrarse nifedipino en combinación con sulfato de magnesio I.V., existiendo la posibilidad de un descenso excesivo de la presión arterial que afecte tanto a la madre como al feto (ver "CONTRAINDICACIONES").

De acuerdo a estudios preclínicos, el nifedipino ha demostrado provocar efectos teratogénicos en ratas y conejos, incluyendo anomalías digitales, malformación de las extremidades, fisura de paladar, fisura del esternón y malformación de las costillas. Las anomalías digitales y la malformación de las extremidades se producen posiblemente como resultado de la afectación del flujo sanguíneo uterino, pero han sido asimismo observadas en animales con la administración de nifedipino luego del periodo de organogénesis. La administración de nifedipino se ha asociado a una serie de efectos embriotóxicos, placentotóxicos y fetotóxicos, inclusive fetos con malformaciones (ratas,

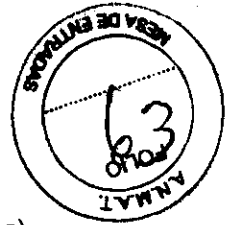
PLB\_ Adalat Cápsulas\_ CCDS24

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11.343

6 de 20  
RICARDO GUTIERREZ GINO (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA CAGARO  
FARMACÉUTICA  
CO-ORIENTADORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 13.119

RF





ratones, conejos), placentas pequeñas y cilios coriónicos subdesarrollados (monos), muertes de embriones y fetos (ratas, ratones, conejos), así como prolongación del tiempo gestacional/disminución de la supervivencia neonatal (ratas, no se efectuaron evaluaciones en las otras especies). Todas las dosis asociadas a los efectos teratogénicos, embriotóxicos o fetotóxicos en animales presentaron toxicidad materna y fueron varias veces la dosis máxima recomendada en personas.

#### **Uso durante la lactancia**

El nifedipino pasa a leche materna. No hay experiencia en posibles efectos en lactantes, por lo que, si se precisara tratamiento con nifedipino durante la lactancia, habría que suspender antes la alimentación al pecho materno.

#### **Efectos en la capacidad para conducir y uso de máquinas**

Las reacciones a la droga, que varían en intensidad en forma individual, pueden perjudicar la habilidad para conducir u operar maquinarias. Esto es válido sobre todo al comienzo del tratamiento, cuando se cambia la medicación o en combinación con el alcohol.

### **INTERACCIONES**

#### **Drogas que afectan al nifedipino:**

El nifedipino es metabolizado a través del sistema citocromo P450 3A4, localizado, tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Las drogas que inhiben o inducen este sistema pueden, por lo tanto, alterar el primer paso (luego de la administración oral) o el clearance de nifedipino.

El grado, así como la duración de la interacción deben ser tenidas en cuenta cuando se administre nifedipino concomitantemente con las siguientes drogas:

**Rifampicina:** induce fuertemente el sistema citocromo P450 3A4. Luego de la coadministración con rifampicina, la biodisponibilidad del nifedipino se reduce claramente y por lo tanto disminuye su eficacia. El uso de nifedipino en combinación con rifampicina está, por lo tanto, contraindicado (ver: "CONTRAINDICACIONES").

Cuando las siguientes drogas inhibitoras del citocromo P450 3A4 son administradas junto con el nifedipino, la presión sanguínea debe ser monitoreada y, si es necesario, debe considerarse una reducción de la dosis de nifedipino (ver: "POSOLOGÍA").

**Antibióticos macrólidos (p.ej. eritromicina):** no se han realizado estudios de interacción entre el nifedipino y antibióticos macrólidos. Ciertos antibióticos macrólidos inhiben el metabolismo mediado por el citocromo P450 3A4. Por lo tanto, no puede excluirse el potencial aumento de las concentraciones plasmáticas de nifedipino luego de la

5886



administración de ambas drogas (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS"). La azitromicina, si bien estructuralmente relacionada a la clase de antibióticos macrólidos, carece de efecto inhibitor sobre el citocromo P450 3A4.

*Anti HIV inhibidores de la proteasa (p.ej ritonavir):* no se ha realizado un estudio clínico que investigue la potencial interacción entre nifedipino y ciertos anti HIV inhibidores de la proteasa. Las drogas de esta clase han mostrado inhibir in vitro el metabolismo del nifedipino mediado por el citocromo P450 3A4. Cuando se administran junto con nifedipino, no puede excluirse un sustancial aumento en las concentraciones plasmáticas de nifedipino debido a una reducción del metabolismo de primer paso y a una disminución en la eliminación (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

*Antimicóticos azólicos (ketoconazol):* no se ha llevado a cabo, todavía, un estudio que investigue la potencial interacción del nifedipino y ciertos antimicóticos azólicos. Las drogas de este tipo inhiben el sistema citocromo P450 3A4. Cuando se administran oralmente junto con el nifedipino no puede excluirse un aumento importante en la biodisponibilidad sistémica del nifedipino debido a una reducción del metabolismo de primer paso (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

*Fluoxetina:* no se ha realizado un estudio clínico que investigue la potencial interacción entre fluoxetina y nifedipino. No obstante, la fluoxetina ha mostrado inhibir, in vitro, el metabolismo del nifedipino que es mediado por el citocromo P450 3A4. Por lo tanto, no puede excluirse que exista un aumento en la concentración plasmática de nifedipino, por la coadministración de ambas drogas. (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

*Nefazodona:* Hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio clínico que investigue la posible interacción entre el nifedipino y la nefazodona. Se sabe que la nefazodona inhibe el metabolismo de otros medicamentos mediado por el citocromo P450 3A4. Por tanto, no puede excluirse un aumento de la concentración plasmática del nifedipino en caso de administración concomitante de ambos fármacos (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

*Quinupristina/dalfopristina:* la administración simultánea de quinupristina/dalfopristina y nifedipino puede producir un aumento de la concentración plasmática de nifedipino (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

*Acido valproico:* no se han realizado estudios para investigar la interacción potencial entre el nifedipino y el ácido valproico. Debido a que el ácido valproico ha demostrado aumentar las concentraciones plasmáticas de nimodipino, bloqueante cálcico estructuralmente similar, debido a inhibición enzimática, no puede excluirse un aumento en las

PLB\_ Adalat Cápsulas\_ CCDS24

R/R

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFES

RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO  
VERONICA CASARO  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

8 de 20

5886



concentraciones plasmáticas de nifedipino y por lo tanto un aumento en la eficacia (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

*Cimetidina*: debido a la inhibición del citocromo P450 3A4 la cimetidina eleva la concentración plasmática de nifedipino y puede potenciar su efecto antihipertensivo (ver: "PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS").

**Otros estudios:**

*Cisaprida*: la administración simultánea de cisaprida y nifedipino puede producir un aumento en las concentraciones plasmáticas de nifedipino.

*Drogas antiepilépticas inductoras del sistema citocromo P450 3A4 (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital)*: la fenitoína induce al sistema de citocromo P450 3A4. Cuando se coadministra con fenitoína, la biodisponibilidad del nifedipino se reduce y, consecuentemente, disminuye su eficacia. Cuando ambas drogas se administran en forma concomitante, deberá controlarse la respuesta clínica al nifedipino y considerarse, en caso necesario, un aumento de la dosis de nifedipino. Si la dosis de nifedipino ha sido incrementada durante la coadministración de ambos medicamentos, deberá considerarse una reducción de la dosis de nifedipino cuando el tratamiento con fenitoína concluya.

No se han realizado estudios para investigar la potencial interacción entre el nifedipino y la carbamazepina y el fenobarbital. Como ambas drogas han demostrado reducir, debido a inducción enzimática, las concentraciones plasmáticas de nimodipino, bloqueante cálcico estructuralmente similar, no puede excluirse una disminución en la concentración plasmática de nifedipino y por lo tanto una disminución en la eficacia.

**Efecto del nifedipino sobre otras drogas:**

*Drogas antihipertensivas:*

El nifedipino puede potenciar, con la administración concomitante, el efecto hipotensor de otros antihipertensivos, por ejemplo: diuréticos,  $\beta$ -bloqueantes, inhibidores de la ECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina 1(AT-1), otros antagonistas de calcio, bloqueantes  $\alpha$ -adrenérgicos, inhibidores PDE5,  $\alpha$  metildopa.

Cuando se administra nifedipino simultáneamente con  $\beta$ -bloqueantes el paciente debe ser cuidadosamente monitoreado, ya que se han informado casos aislados de deterioro de cuadros de insuficiencia cardíaca.

*Digoxina*: la administración simultánea de nifedipino y digoxina puede reducir el clearance de digoxina y por lo tanto incrementar la concentración plasmática de digoxina. Como precaución, deberán controlarse los síntomas por sobredosis de digoxina, y si fuera

Rg

5886



necesario, deberá reducirse la dosis del glucósido, teniendo en cuenta la concentración plasmática de la digoxina.

*Quinidina:* cuando el nifedipino y la quinidina se administran simultáneamente se ha observado en algunas ocasiones una disminución de los niveles de quinidina o, tras la suspensión del tratamiento con nifedipino, en casos individuales, una elevación marcada de la concentración plasmática de quinidina. Por esta razón cuando el nifedipino es administrado de manera adicional o discontinuada, se recomienda un monitoreo de la concentración plasmática de la quinidina y, si es necesario, el ajuste de la dosis de la quinidina. Algunos autores reportaron un aumento en la concentración plasmática de nifedipino luego de la coadministración de ambas drogas, mientras otros no observaron alteración en la farmacocinética del nifedipino. La presión sanguínea debería ser cuidadosamente monitoreada si se agrega quinidina a una terapia existente con nifedipino. De ser necesario se debería disminuir la dosis de nifedipino.

*Tacrolimus:* ha mostrado ser metabolizado por la vía del sistema citocromo P450 3A4. Reportes recientes informaron que la dosis de tacrolimus administrada simultáneamente con nifedipino debe ser reducida en casos individuales. Luego de la administración de ambas drogas, la concentración plasmática de tacrolimus debería ser monitoreada y, si es necesario, debería considerarse una reducción en la dosis del mismo.

**Interacción droga-alimento:**

*Jugo de Pomelo:* inhibe el sistema citocromo P450 3A4. La administración del nifedipino junto con el pomelo produce una elevación de las concentraciones plasmáticas de nifedipino y una actividad más prolongada del nifedipino debido a la reducción del metabolismo de primer paso, o del clearance. Como consecuencia, puede producirse un aumento del efecto reductor de la presión sanguínea. En caso de consumo regular de jugo de pomelo, este efecto puede durar al menos 3 días después de la última ingesta de jugo. En consecuencia, debe ser evitada la ingesta de pomelo o jugo de pomelo mientras se esté administrando nifedipino.

**Otras formas de interacción:**

El nifedipino puede producir valores espectrofotométricos urinarios falsamente aumentados del ácido vainillín-mandélico. Sin embargo, la medición con HPLC no se ve afectada.

**REACCIONES ADVERSAS**

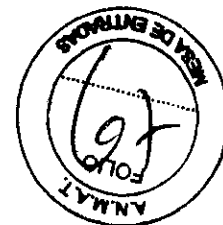
PLB\_ Adalat Cápsulas\_ CCDS24

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (P1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

RICARDO GUTIERREZ RUIZ (D1005EHD) MUNRO  
VERÓNICA GASARO  
FARMACEUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

PLB

583



Las Reacciones Adversas Medicamentosas (RAM) basadas en estudios clínicos con nifedipino controlados con placebo clasificadas en categorías de frecuencia CIOMS III (base de datos de estudios clínicos: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; status: 22 Feb 2006 y el Estudio ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840) se listan a continuación:

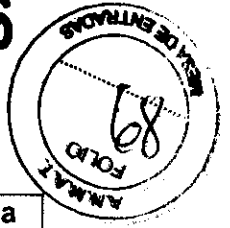
Las RAM listadas como "frecuentes" fueron observadas con una frecuencia menor a 3% con la excepción del edema (9,9%) y la cefalea (3,9%). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Los grupos de frecuencia se definen como frecuente (>1/100 a 1/10), poco frecuente (>1/1,000 a 1/100) y rara (>1/10,000 a 1/1,000). Los efectos adversos al medicamento identificados sólo durante la vigilancia en curso posterior a la comercialización y por los que no se pudo calcular una frecuencia se enumeran bajo la columna "Desconocida".

| Clasificación por sistema y órgano (MedDRA)     | Frecuente       | Poco frecuente   | Rara                                     | Desconocida                         |
|---|-----------------|--|--|-------------------------------------|
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático |                 |  |  | Agranulocitosis<br>Leucopenia       |
| Trastornos del sistema inmunitario              |                 | Reacción alérgica<br><br>Edema alérgico / angioedema (incl. el edema de laringe <sup>1</sup> ) | Prurito<br>Urticaria<br>Erupción cutánea | Reacción anafiláctica/anafilactoide |
| Trastornos psiquiátricos                        |                 | Reacciones de ansiedad<br>Trastornos del sueño   |  |                                     |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición    |                 |  |  | Hiper glucemia                      |
| Trastornos del sistema nervioso                 | Dolor de cabeza | Vértigo<br>Migraña<br>Mareos<br>Temblores  | Parestesias/<br>Disestesias              | Hipoestesia<br>Somnolencia          |
| Trastornos oculares                             |                 | Alteraciones visuales  |  | Dolor de ojos                       |
| Trastornos cardíacos                            |                 | Taquicardia<br><br>Palpitaciones   |  | Dolor de pecho (Angina Pectoris)    |

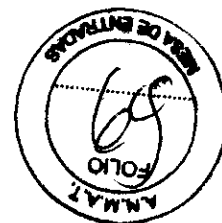
PLB\_ Adalat Cápsulas\_ **BCDS24** BAYER S.A.  
 AUTIERREZ 3652 - (BT605EHD) MUNRO  
 JOSE LUIS ROLE  
 FARMACEUTICO  
 APODERADO  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

RICARDO CORDERO SANCHEZ (MUNRO) MUNRO  
 VENEZOLÓGICA S.A. de 20  
 FARMACEUTICA  
 CO-ORDINADORA TECNICA  
 MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

10



| Clasificación por sistema y órgano (MedDRA)            | Frecuente      | Poco frecuente  | Rara                 | Desconocida   |
|--|----------------|---|----------------------|---|
| Trastornos vasculares                                  | Edema          | Hipotensión   |                      |   |
|  | Vasodilatación | Síncope   |                      |   |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos    |                | Hemorragia nasal<br>Congestión nasal  |                      | Disnea  |
| Trastornos gastrointestinales                          | Estreñimiento  | Dolor gastrointestinal y abdominal<br>Náuseas<br>Dispepsia<br>Flatulencia<br>Sequedad de boca | Hiperplasia gingival | Vómitos<br>Insuficiencia gastroesofágica y del esfínter                                   |
| Trastornos hepatobiliares                              |                | Aumento pasajero de las enzimas hepáticas   |                      | Ictericia   |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo          |                | Eritema   |                      | Necrólisis epidérmica tóxica<br>Reacción alérgica de fotosensibilidad<br>Púrpura palpable |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo |                | Calambres musculares<br>Tumefacción articular   |                      | Artralgia<br>Mialgia  |
| Trastornos renales y urinarios                         |                | Poliuria<br>Disuria   |                      |   |
| Trastornos del aparato                                 |                | Disfunción eréctil  |                      |   |



| Clasificación por sistema y órgano (MedDRA)                       | Frecuente             | Poco frecuente                    | Rara | Desconocida |
|---|-----------------------|-----------------------------------|------|-------------|
| reproductor y de la mama  |                       |                                   |      |             |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Sensación de malestar | Dolor inespecífico<br>Escalofríos |      |             |

\* = a veces causa una complicación potencialmente mortal.

Los pacientes dializados con hipertensión maligna e hipovolemia pueden experimentar una caída llamativa de la presión arterial debido a la vasodilatación.

### ***SOBREDOSIFICACIÓN***

Se han observado los siguientes síntomas en casos de intoxicación severa con nifedipino: trastornos de la conciencia hasta el coma, caída en la presión sanguínea, alteraciones en el ritmo cardíaco taquicardia/bradicardia, hiperglucemia, acidosis metabólica, hipoxia, shock cardiogénico con edema pulmonar.

#### ***Manejo de la sobredosis en el hombre***

En lo que concierne al tratamiento, tiene prioridad la eliminación de la sustancia activa y el restablecimiento de una condición cardiovascular estable.

Luego de la ingestión oral se indica el lavaje gástrico minucioso, combinado, si es necesario con irrigación del intestino delgado.

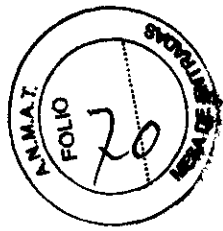
En caso de intoxicación con nifedipino, la eliminación debe ser lo más completa posible, incluyendo el intestino delgado, para prevenir la subsecuente absorción de la sustancia activa.

La hemodiálisis no surte efecto alguno, ya que el nifedipino no es dializable, pero se aconseja la plasmaféresis (alta unión a proteínas plasmáticas y bajo volumen de distribución).

Los trastornos bradicárdicos del ritmo cardíaco, pueden ser tratados sintomáticamente con beta-simpaticomiméticos, y en bradicardias que ponen en peligro la vida, se aconseja temporariamente un marcapasos.

La hipotensión, como resultado del shock cardiogénico y de la vasodilatación arterial, puede ser tratada con calcio (10-20 ml de solución de gluconato cálcico al 10% administrado por vía intravenosa lenta y, repetir si es necesario). Como resultado el calcio sérico puede superar el valor normal alcanzando niveles levemente elevados. Si el

5886



aumento en la presión sanguínea es insuficiente con el calcio, pueden administrarse adicionalmente vasoconstrictores simpaticomiméticos como la dopamina o noradrenalina. La dosificación de estas drogas es determinada exclusivamente en base al efecto obtenido.

Líquidos o volumen adicionales deben ser administrados con precaución debido al riesgo de sobrecarga cardíaca.

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

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

Hospital A. Posadas: TE. (011) 4654 - 6648/7777.

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

#### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**ADALAT®**  
**NIFEDIPINO 10 mg**  
Cápsulas blandas

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no esta seguro de algo pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponde exactamente a lo indicado por el médico.

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre ADALAT® cápsulas?**

- **ADALAT® cápsulas** puede provocar efectos tóxicos y defectos de nacimiento de un bebé por nacer. Las mujeres no deben ser tratadas con **ADALAT® cápsulas** antes de la 20ª semana de embarazo.

Llame a su médico inmediatamente si queda embarazada durante este período de tratamiento.

**¿Puedo consumir ADALAT® cápsulas cuando estoy embarazada?**

PLB\_ Adalat Cápsulas, **CCDS** **PAYER S.A.**  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
**JOSE LUIS ROLE**  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11 343

**RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO**  
**VERÓNICA CASARÓ**  
FARMACEUTICA  
CO-DIRECTORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL Nº 11418 20

*Handwritten initials*



5886



- Existe la posibilidad de una caída excesiva en la presión sanguínea tanto de la madre como de su bebé por nacer. Debe evitar en lo posible el uso de **ADALAT® cápsulas** luego de la 20ª semana de embarazo. Consulte a su médico.

¿Puedo amamantar cuando estoy en tratamiento con **ADALAT® cápsulas**?

- No debe amamantar durante el tratamiento. El **ADALAT® cápsulas** pasa a leche materna! **ADALAT® cápsulas** puede hacer daño a su bebé.

¿Debo tener precauciones especiales?

- Si, si Ud. es hipotenso severo, presenta insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica severa. Consulte a su médico

¿Qué es **ADALAT® cápsulas** y para que se usa?

- **ADALAT® cápsulas** es un medicamento para tratar cierto tipo de hipertensión y enfermedad coronaria (es un vasodilatador coronario). Está indicado para angina de pecho crónica estable (angina de esfuerzo), angina de pecho vasospástica (angina de Prinzmetal, angina variante) y para el tratamiento del síndrome de Raynaud (síndrome de Raynaud primario y secundario).

Demostró reducir los accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares reduciendo la presión arterial, disminuyendo los requerimientos de oxígeno y mejorando el flujo sanguíneo.

¿Quiénes no deben tomar **ADALAT® cápsulas**?

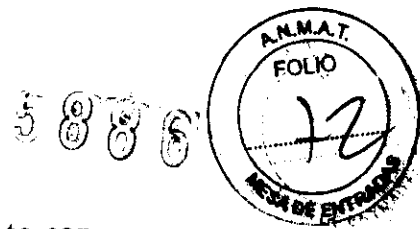
- No debe tomar **ADALAT® cápsulas** si es alérgico a cualquiera de sus componentes. Busque al final de este folleto el listado completo de componentes.
- No debe tomar **ADALAT® cápsulas** si se encuentra embarazada (antes de la semana 20) o si tuvo shock cardiovascular.
- No debe tomar **ADALAT® cápsulas** si se encuentra tomando rifampicina.
- No debe tomar **ADALAT® cápsulas** si tiene angina inestable y luego de un infarto de miocardio dentro de las cuatro primeras semanas.

PLB\_ Adalat Cápsulas

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD)  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

RICARDO GUTIERREZ SAA (B1605EHD) MUNRO  
VENECIA CASARO  
RICARDO GUTIERREZ SAA (B1605EHD) MUNRO  
VENECIA CASARO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119  
CO-ORDINADOR TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

15 de 20



¿Qué debo decirle a mi médico antes de comenzar el tratamiento con **ADALAT® cápsulas**?

Informe a su médico sobre todas sus condiciones de salud, si usted:

- tiene alergias
- tiene hipotensión severa, tiene insuficiencia cardíaca, estenosis aórtica severa.
- tiene disfunción hepática. En casos severos puede necesitar una reducción de dosis.
- tiene problemas cardíacos o dolor de pecho.
- está embarazada o tiene pensado quedar embarazada. Ver "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre **ADALAT® cápsulas**?"
- está amamantando o tiene pensado amamantar.
- Intenta, como hombre, someterse a una fertilización *in vitro*.
- Informe a su médico sobre todos los medicamentos que toma incluyendo medicamentos de venta libre como bajo receta, vitaminas y suplementos a base de hierbas. **ADALAT® cápsulas** y algunos otros medicamentos pueden interactuar entre sí y provocar efectos colaterales serios.
- Especialmente, informe a su médico si toma rifampicina.

Conozca los medicamentos que toma. Guarde una lista de éstos para mostrar a su médico y farmacéutico. No tome otros medicamentos con **ADALAT® cápsulas** hasta que haya hablado con su médico.

Si necesita someterse a un estudio de laboratorio, informe al profesional que está tomando **ADALAT® cápsulas**.

¿Cómo tomo **ADALAT® cápsulas**?

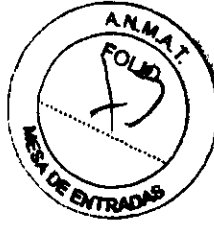
- Tome **ADALAT® cápsulas** exactamente como le indicó el médico.

Continuará el tratamiento con **ADALAT® cápsulas** durante el tiempo necesario que su médico considere que lo ayudará.

La dosis usual para adultos es:

- 1 cápsula de Adalat 3 veces al día (3 x 10 mg/día). Pero es su médico quien indica la dosis!; la puede ajustar durante el tratamiento o la puede interrumpir si presenta efectos colaterales.
- Trague las cápsulas de **ADALAT® cápsulas** enteras con agua.

5886



- No las tome con jugo de pomelo.
- Puede tomar *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas durante o fuera de las comidas.
- La sustancia activa de las cápsulas de *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas es sensible a la luz. La cápsula es sensible a la humedad. Sólo deben extraerse las cápsulas del envase en el momento de usarlas.
- Llame inmediatamente a su médico si excedió la dosis indicada de *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas.

¿Cuáles son los posibles efectos colaterales de *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas?

*ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas puede causar efectos colaterales, los más frecuentes ( $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ) pueden ser

- Dolor de cabeza,
- Edema, vasodilatación,
- Constipación,
- Malestar general,

Si sufre algún efecto colateral, su médico puede ajustar su dosis o interrumpir el tratamiento durante cierto tiempo.

- Otros efectos colaterales con *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas (poco frecuentes  $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ , raros  $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$  y de frecuencia desconocida) pueden ser: Agranulocitosis, leucopenia
- Reacciones alérgicas, edema alérgico, angioedema, prurito, urticaria, erupción cutánea, reacciones anafilácticas/anafilactoideas,
- reacciones de ansiedad, trastornos de sueño,
- hiperglucemia
- vértigo, migraña, mareos y temblores
- parestesias / disestesias, hipoestesia, somnolencia
- alteraciones visuales, dolor de ojos
- taquicardia, palpitaciones, dolor de pecho
- hipotensión, síncope
- sangrado de nariz, congestión nasal, disnea

PLB\_ Adalat Cápsulas - CCDS24 BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3653 - (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3653 - (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA GABARD 7 de 20  
FARMACÉUTICA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

5886



- dolor gastrointestinal y abdominal, náuseas, dispepsia, flatulencia, boca seca, hiperplasia gingival, vómitos, Insuficiencia gastroesofágica y del esfínter
- incremento transitorio de las enzimas hepáticas, ictericia
- Eritema, necrólisis epidérmica tóxica, reacción alérgica de fotosensibilidad, púrpura palpable
- calambres musculares, inflamación articular, artralgia, mialgia
- poliuria, disuria
- disfunción eréctil
- dolores inespecíficos, escalofríos

Hable con su médico sobre los modos de manejar cualquier efecto colateral.

Consulte con su médico para obtener más información.

#### ¿Cómo debo conservar *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas?

- Conserve *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas en un lugar seco y a temperatura menor a 25 °C pero no en el refrigerador. Proteger de la luz solar directa.
- Guarde *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

#### Información general sobre *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas.

En ocasiones se prescriben los medicamentos para fines distintos que los enumerados en el folleto de información para el paciente. No use *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas para una afección para la cual no se lo hallan prescripto. No comparta su medicamento con otras personas, incluso si tienen los mismos síntomas que usted. Puede hacerles daño.

Este folleto resume la información más importante sobre *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas. Si desea más información, hable con su médico.

#### ¿Cuáles son los componentes de *ADALAT*<sup>®</sup> cápsulas?

PLB\_ Adalat Cápsulas  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIÉRREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.343

RICARDO GUTIÉRREZ (B1605EHD) MUNRO  
VERÓNICA GAGARO 18 de 20  
FARMACÉUTICA  
CO-DELEGADA TÉCNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119

5886



- **Componente activo:** nifedipino. Cada cápsula de **ADALAT®** cápsulas contiene: nifedipino 10 mg.
- **Excipientes:** gelatina, glicerol (glicerina), polietilenglicol 400, esencia de menta, sacarina sódica, colorante amarillo ocaso (E 110/C.I. 15985), dióxido de titanio (E 171/C.I. 77891), agua purificada.

### **PRESENTACIÓN**

Envases con 30, 50 y 100 cápsulas blandas de gelatina.

ADALAT® cápsulas no debe utilizarse luego de la fecha de vencimiento.

Almacenar a temperatura ambiente inferior a 25°C.

No almacenar en el refrigerador. Proteger de la luz solar directa.

Mantener en lugar seco.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

® Marca registrada de Bayer AG, Alemania.

Elaborado por SCHERER GMBH Eberbach – Alemania, bajo licencia de **Bayer AG**, Alemania.

Acondicionado por BAYER SCHERING PHARMA Leverkusen Alemania. Importado y distribuido por BAYER S.A., Ricardo Gutiérrez 3652 - (B1605EHD) - Munro, Prov. de Buenos Aires, Argentina.


Director Técnico: José Luis Role, Farmacéutico.

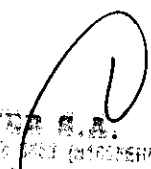
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 34.839

Versión: CCDS 24

Revisión fecha:

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 - (B1605EHD) MUNRO  
JOSE LUIS ROLE  
FARMACEUTICO  
APODERADO  
MATRICULA PROFESIONAL N° 11.348

  
BAYER S.A.  
RICARDO GUTIERREZ 3652 (B1605EHD) MUNRO  
VERONICA CACARO  
FARMACEUTICA  
COORDINADORA TECNICA  
MATRICULA PROFESIONAL N° 13.119