

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL****FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5mg/mL

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución oral contiene 5 mg de nifedipino.

Excipientes: **Según lo autorizado en el registro sanitario.**

Para la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oral

4. DATOS CLÍNICOS**1.1 Indicaciones terapéuticas**

Retrasar el parto prematuro inminente en mujeres embarazadas que presenten:

- contracciones uterinas regulares de al menos 30 segundos de duración y con una frecuencia de 4 o más contracciones cada 30 minutos.
- dilatación de cuello uterino de 1 a 3 cm. (0 a 3 cm para mujeres nulíparas) y borrado del cuello uterino en más del 50%.
- edad de al menos 18 años
- edad gestacional de 24 a 33 semanas completas
- frecuencia cardiaca fetal normal.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Nife-par debe ser iniciado y mantenido por un médico especialista en el tratamiento de partos prematuros.

La vía de administración es la oral. La posología se adaptará de forma individual según la gravedad de la amenaza de parto y la respuesta de la paciente.

El régimen posológico general es el siguiente:

Dosis inicial (primera hora):

- 2,0 ml (10,0 mg de nifedipino).
- Si las contracciones no ceden, administrar una nueva dosis de 1,5 ml (7,5 mg de nifedipino) a los 15 minutos. Esta nueva dosis de 1,5ml (7,5 mg de nifedipino) puede repetirse cada 15 minutos hasta que las contracciones cedan. La dosis máxima durante la primera hora es de 8 ml (40 mg).

Una vez que han cedido las contracciones y pasadas 6 horas desde la última dosis administrada, se continuará con la siguiente pauta:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL

Dosis mantenimiento (siguientes 6 – 48 horas):

-3 ml (15 mg de nifedipino), cada 6 – 8 horas, según respuesta.

La dosis máxima diaria es de 32 ml/día (160 mg de nifedipino).

La duración del tratamiento será de 48 horas, pudiendo extenderse dependiendo de la evolución del riesgo de la amenaza de parto prematuro, pero en principio no deberá exceder de 72 h.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de nifedipino en niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

4.3. Contraindicaciones

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

No se utilizará en caso de shock cardiovascular, eclampsia, ó en pacientes afectadas de cardiopatías crónicas.

Nife-par está contraindicado en casos de hipotensión marcada (hipotensión severa con una presión sistólica <90 mm Hg), hipertensión, insuficiencia cardíaca manifiesta y estenosis aórtica severa.

El tratamiento con Nife-par está contraindicado en presencia de situaciones de alto gasto, tales como hipertiroidismo.

No utilizar en las siguientes situaciones:

- Edad gestacional menor de 24 o mayor de 33 semanas completas
- Rotura prematura de las membranas después de las 30 semanas de gestación
- Retraso del crecimiento intrauterino y frecuencia cardíaca fetal anormal
- Hemorragia uterina preparto que exija parto inmediato
- Muerte intrauterina del feto
- Sospecha de infección intrauterina
- Abruptio placenta (desprendimiento prematuro de la placenta)
- Cualquier otra condición de la madre ó del feto por las que la continuación del embarazo sea peligrosa.

El tratamiento con Nife-par está contraindicado en presencia de angina inestable y en caso de haber sufrido un infarto de miocardio recientemente.

No se administrará concomitantemente con ritodrina. No se administrará concomitantemente con rifampicina ya que la inducción enzimática de la misma reduce los niveles plasmáticos de nifedipino (ver sección 4.5)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL****4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo**

La administración concomitante con otros fármacos vasoactivos como sulfato magnésico y atosiban se realizará únicamente cuando esté justificado por la edad gestacional, y se realizará siempre bajo estricta supervisión y precauciones especiales de empleo.

Durante la administración se debe monitorizar la frecuencia cardíaca y la presión arterial materna, así como llevar a cabo un registro carditocográfico externo una hora después de la primera dosis de nifedipino y mantener o repetir según evolución de la dinámica uterina y en todo caso a las 24 horas.

El tratamiento con Nife-par puede producir un descenso exagerado de la presión sanguínea, acompañado de taquicardia refleja, lo que puede dar lugar a complicaciones.

El nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por ello, los fármacos que influyen en este sistema enzimático, pueden alterar el metabolismo o el aclaramiento de nifedipino (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Se controlará especialmente la presión arterial y la función uterina cuando se co-administre Nife- par con estos fármacos, considerando, en caso necesario, un ajuste de la dosis.

Las pacientes con función hepática alterada deberán ser vigiladas estrechamente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis.

Los medicamentos con actividad tocolítica como los bloqueantes del canal del calcio se asocian con un incremento del riesgo de edema pulmonar y por lo tanto, nifedipino debe usarse con precaución en casos de embarazos múltiples y diabetes.

La experiencia clínica con el uso de Nife-par en embarazos múltiples y en edades gestacionales entre 24 y 27 semanas es limitada. Por tanto, el beneficio en estos grupos es incierto y deben extremarse las precauciones.

Cuando nifedipino se emplea en pacientes en las cuales no se puede excluir la rotura prematura de las membranas, se deben valorar los beneficios del retraso del parto frente al riesgo potencial de corioamnionitis.

Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene 44% de etanol que se corresponde con 0.88 g por dosis de 2.0 ml. Este medicamento es perjudicial para personas que padecen alcoholismo.

El contenido en alcohol debe tenerse en cuenta en el caso de mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, niños y poblaciones de alto riesgo, como pacientes con enfermedades

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL**

hepáticas o epilepsia.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene amarillo anaranjado S (E- 110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

Puede producir reacciones alérgicas porque contiene parahidroxibenzoato de etilo (E-214)

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El efecto hipotensor del nifedipino puede ser potenciado por la acción de otros medicamentos antihipertensivos.

Nifedipino se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, localizado tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Por ello, los fármacos que influyen en este sistema enzimático, pueden alterar el metabolismo o el aclaramiento de nifedipino (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Nifedipino no debe asociarse con otros fármacos vasoactivos, especialmente ritodrina.

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

- antibióticos
- inhibidores de la proteasa anti-VIH
- antimicóticos tipo azol
- antidepresivos
- cimetidina
- antiepilépticos
- inmunosupresores
- antiarrítmicos y cardiotónicos

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

En estudios realizados se ha demostrado que la administración concomitante de fármacos inductores o inhibidores del citocromo P450 3A4, modifican –reduciendo o aumentando-la biodisponibilidad del nifedipino. Por lo tanto, se deberá controlar la respuesta clínica y en consecuencia ajustar la dosis del mismo.

Interacciones potenciales

Sustancias que inhiben el sistema del citocromo P450 3A4

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL

No se han realizado estudios específicos de interacción entre nifedipino y estos fármacos, pero debido a su efecto inhibitorio sobre el sistema del citocromo P450 3A4, cimetidina, eritromicina, fluoxetina, indinavir, ritonavir, saquinavir, amprenavir, nelfinavir, delarvidine, diltiazem, quinupristina, dalfopristina, tacrolimus, ketoconazol, itraconazol, fluconazol, nefadozona y ácido valproico pueden incrementar los niveles plasmáticos de nifedipino.

Sustancias que inducen el sistema del citocromo P450 3A4

Los barbitúricos como fenobarbital, carbamazepina y fenitoína inducen al citocromo P450 3A4, por lo que en caso de administrarse simultáneamente cabe esperar una reducción del nivel plasmático de nifedipino.

Interacciones con los alimentos

El zumo de pomelo es inhibidor del sistema del citocromo P450 3A4. Como con otras dihidropiridinas, el zumo de pomelo puede ocasionar una inhibición duradera del metabolismo del nifedipino, ocasionando un aumento de las concentraciones plasmáticas y una potenciación de los efectos farmacológicos. Los pacientes tratados con Nife-par no deben tomar zumo de pomelo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo:

Nife-par está contraindicado durante las primeras 24 semanas del embarazo.

Se han observado casos de edema agudo de pulmón cuando se ha utilizado nicardipino como tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.8), especialmente en casos de embarazo múltiple (gemelar o más), por vía endovenosa y/o uso concomitante de beta-2 agonistas. Nifedipino pertenece a la misma familia de compuestos (antagonistas del calcio) por lo que no puede descartarse un riesgo similar.

Lactancia:

El nifedipino se excreta con la leche materna. Como no existe experiencia de sus posibles efectos en los niños lactantes, como precaución deberá iniciarse la lactancia materna transcurridas 36 horas desde la última administración.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Reacciones adversas

En la tabla siguiente se enumeran las reacciones adversas distribuidas según las categorías de frecuencia, que han sido recogidas a partir de los datos de ensayos clínicos de nifedipino

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL**

cápsulas o comprimidos controlados con placebo (Base de datos de ensayos clínicos: nifedipino n= 2.661; placebo n= 1.486; status: 22 Feb 2006, y del estudio ACTION (nifedipino = 3.825; placebo n= 3.840).

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1.000, <1/100	Raras >1/10.000, <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Desconocida
Trastornos del sistema inmunológico		Reacción alérgica Edema alérgico / angioedema (incl. edema de larínge) Prurito Exantema			
Trastornos psiquiátricos		Reacciones de ansiedad Alteraciones del sueño Agitación Nerviosismo			
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea Mareo	Vértigo Migraña Temblor	Parestesia Disestesia		
Trastornos oculares		Alteraciones de la visión			
Trastornos cardíacos		Taquicardia Palpitaciones Angina de			
Trastornos vasculares	Edema, incl. edema periférico Vasodilatación	Hipotensión, incl. hipotensión ortostática Síncope		Hipotensión que puede llevar a prolongación del intervalo QT y a fibrilación	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Agranulocitosis Púrpura	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL**

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		Epistaxis Congestión nasal Dolor torácico Disnea			Edema agudo de pulmón*
Trastornos gastrointestinales	Estreñimiento Náusea	Dolor abdominal y gastrointestinal Dispepsia	Hiperplasia gingival Distensión abdominal		
Trastornos hepatobiliares		Aumento transitorio de los enzimas hepáticos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				Hiperglucemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Eritema Sudoración		Dermatitis exfoliativa y por fotosensibilidad	

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuentes >1/100, <1/10	Poco frecuentes >1/1.000, <1/100	Raras >1/10.000, <1/1.000	Muy raras <1/10.000	Desconocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Calambres musculares Hinchazón de las articulaciones	Mialgia		
Trastornos renales y urinarios		Poliuria Disuria			
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Sensación de malestar	Dolor inespecífico Escalofríos Astenia			

*Se han descrito casos cuando se han utilizado antagonistas del calcio como tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.6).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL

El metanálisis realizado con los ensayos clínicos de calidad disponibles, mostró que el 16% de las pacientes tratadas con nifedipino mostraron reacción materna adversa al fármaco, siendo las más frecuentes dolor de cabeza, sofocos, palpitaciones y náuseas.

En cuanto a efectos neonatales, un estudio clínico abierto multicéntrico, controlado y aleatorizado donde 95 mujeres recibieron tocolisis con nifedipino oral, mostró un 49% de tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales, con una incidencia de síndrome de distress respiratorio neonatal del 21%, de hemorragia intracraneal del 18%, y de ictericia neonatal del 52%.

Un meta-análisis de los ensayos clínicos realizados con nifedipino como tocolítico mostró que la incidencia de reacciones adversas fue significativamente mayor con dosis totales diarias que superaron los 60mg.

Se han observado casos de edema agudo de pulmón cuando se ha utilizado nicardipino como tocolítico durante el embarazo (ver sección 4.8), especialmente en casos de embarazo múltiple (gemelar o más), por vía endovenosa y/o uso concomitante de beta-2 agonistas. Nifedipino pertenece a la misma familia de compuestos (antagonistas del calcio) por lo que no puede descartarse un riesgo similar.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través a través del Departamento de Farmacovigilancia de Gador Chile farmacovigilanciachile@gador.cl o llamando al teléfono (56-2) 228871600.

4.9 Sobredosis

Síntomas

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

Tratamiento de la sobredosis

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

Se aconseja lavado gástrico con irrigación del intestino delgado, para prevenir la absorción subsecuente del principio activo. La hemodiálisis no resulta de utilidad puesto que el Nife-par no es dializable, aunque la plasmaféresis es aconsejable (unión elevada a proteínas plasmáticas, volumen de distribución relativamente bajo).

Las alteraciones del ritmo cardíaco (bradicardia) deben ser tratadas sintomáticamente con beta- simpatomiméticos, y en casos de alteraciones muy graves del ritmo cardíaco puede

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL

ser aconsejable una terapia con marcapasos de forma temporal.

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

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: G02CX.

El nifedipino es un calcioantagonista tipo 2, del grupo de las dihidropiridinas, que inhibe el flujo de iones calcio en los canales lentos del tejido muscular liso de las paredes uterinas.

Dicha actividad farmacológica le otorga una acentuada acción relajante del miometrio, comportándose, por tanto, como tocolítico.

La eficacia y la seguridad de nifedipino en el tratamiento de la Amenaza de Parto Prematuro ha sido demostrada en 12 ensayos clínicos controlados llevados a cabo con formas sólidas orales (cápsulas o comprimidos) y que han incluido un total de 1029 mujeres.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Nife-par se absorbe con rapidez y casi completamente (aprox. 100%). Sin embargo su biodisponibilidad es del 45-68% debido a un efecto de primer paso. La administración simultánea con alimentos retrasa pero no reduce su absorción.

Se distribuye rápidamente por todo el organismo y se metaboliza casi completamente en el hígado, principalmente por procesos oxidativos. Los metabolitos resultantes no presentan actividad farmacodinámica. Se excreta principalmente por vía renal en forma de metabolitos, y alrededor del 5-15% por vía biliar con las heces. El principio activo inalterado sólo se recupera en trazas (por debajo de 1%) en la orina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL

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

En pacientes con la función hepática alterada se observó un marcado aumento de la vida media de eliminación y una disminución del aclaramiento. En casos graves, deberá considerarse una reducción de la dosis de Nife-par.

Parámetros farmacocinéticos

Para una dosis de 30 mg de Nife-par por vía oral, las concentraciones plasmáticas medias resultaron ser de 419 mcg/L y se alcanzaron a los 20 minutos post-administración.

C_{max} (mcg/l): **419**

T_{max} (h) ayunas: **0,3**

T_{1/2} (h): **1,7 – 3,4**

Nife-par se une a proteínas plasmáticas (albúmina) en un 95%, aproximadamente.

Aclaramiento total (sistémico): i.v.: 6-10 ml.min⁻¹Kg⁻¹ p.c

Eliminación acumulativa de los metabolitos en orina tras administración i.v.: 0-48 h: 60 - 80% de la dosis.

Nife-par se ha detectado en sangre de cordón umbilical y en líquido amniótico.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Estudios experimentales con tres especies distintas (ratas, ratones y conejos) han revelado efectos teratogénicos que incluyen anomalías digitales, malformación de las extremidades, hendidura del paladar, hendidura del esternón y malformación de las costillas. La administración de nifedipino se ha asociado a diversos efectos, embriotóxicos, placentotóxicos y fetotóxicos, incluyendo fetos atróficos (ratas, ratones, conejos), placentas pequeñas y falta de desarrollo de las vellosidades coriónicas (monos), muertes embrionarias y fetales (ratas, ratones, conejos) y prolongación de la gestación/disminución de la supervivencia neonatal (ratas, no evaluado en otras especies). Dichos efectos sólo se observaron a dosis tóxicas para la madre (más de 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos).

Las experiencias clínicas realizadas con nifedipino en mujeres embarazadas de más de 24 semanas no han revelado aumento de riesgo de malformaciones en el feto. Por otra parte el corto período de tratamiento y el hecho de que, cuando se instaura el tratamiento, la embriogénesis se ha completado totalmente, minimiza el ya de por sí remoto riesgo de malformación fetal.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
NIFE-PAR SOLUCIÓN ORAL 5 mg/mL**

6.1 Lista de excipientes

Según lo autorizado en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito

6.3 Periodo de validez

3 años.

Una vez abierto, la solución es estable durante 96 horas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco en la caja para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de vidrio ámbar tipo III de 45 mL con tapón de polietileno con obturador para cono Luer, con una jeringa dosificadora de 5 **mL**

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Introducir la jeringa, incluida en el envase, en el orificio del tapón perforado. Invertir el frasco y retirar la dosis necesaria.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

GADOR LTADA EN Chile. Bajo Licencia de LABORATORIO REIG JOFRE, S.A., Gran Capitán, 10, 08970 Joan Despí (Barcelona), España.

FECHA DE APROBACIÓN DEL TEXTO: