



Science for a Better Life

Adalat[®]

Bayer S.A.

Cápsulas

10 mg



Science for a Better Life

Adalat®
nifedipino

APRESENTAÇÕES

Adalat® cápsulas é apresentado em embalagens com 60 cápsulas gelatinosas de 10 mg de nifedipino cada uma.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula gelatinosa contém 10 mg de nifedipino.

Excipientes: glicerol, sacarina sódica, óleo de menta, macrogol, gelatina, dióxido de titânio, água e amarelo alaranjado.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adalat® cápsulas é indicado para o tratamento de:

- Doença arterial coronária:
 - angina do peito crônica estável (angina de esforço)
 - angina do peito vasoespástica (angina de Prinzmetal e angina variante)
- Hipertensão essencial
- Crise hipertensiva

Nos pacientes com hipertensão essencial ou angina do peito crônica estável tratados com as formas de liberação rápida de nifedipino (Adalat® cápsulas 10 mg), podem ocorrer aumento dependente da dose no risco de complicações cardiovasculares (por exemplo, infarto do miocárdio) e de mortalidade. Por isso, o nifedipino somente deve ser utilizado para tratamento de pacientes com hipertensão essencial ou angina do peito crônica estável se nenhum outro tratamento for apropriado.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

➤ Coronariopatia

Observações em 3.668 pacientes de 23 estudos clínicos com duração de tratamento de 14 dias até mais de 3 anos e doses diárias de 10 – 60 mg mostraram eficácia do medicamento em 77% dos casos, em média. Outros estudos em 7.400 pacientes com angina de peito estável apresentaram sucesso terapêutico em 80% dos casos. De forma correspondente, demonstrou-se eficácia bastante satisfatória do nifedipino nos casos de espasmo coronário em 439 pacientes com angina de Prinzmetal (angina variante), com 87% de êxito. O tratamento durou de 30 dias até mais de 5 anos; a dose diária preferida foi de 30 – 40 mg; em casos isolados chegou-se a 80 e até um máximo de 120 mg. No caso da angina de peito instável, o êxito terapêutico foi de 76% e na angina de peito com infarto agudo do miocárdio, de 70%.

➤ Hipertensão

Em vários estudos clínicos com duração entre uma semana e 14 meses adotaram-se na maioria dos casos doses diárias de 30 até 60 mg. A ação terapêutica manifestou-se



Science for a Better Life

claramente após aproximadamente uma semana de tratamento e permaneceu inalterada durante todo o período de observação. Globalmente comprovou-se uma queda de pressão sistólica entre 25 e 48 mmHg e de pressão diastólica entre 12 e 33 mmHg - dependendo da pressão arterial inicial e da dose administrada.

Num estudo randomizado duplo-cego avaliou-se a ação anti-hipertensiva do nifedipino em comparação com placebo em 16 pacientes. O tratamento durou 4 semanas em cada grupo e os resultados constam da tabela abaixo.

	Pressão arterial (posição deitada)	placebo	nifedipino
mmHg	sistólica	141 ± 9	122 ± 5 p < 0,05
	diastólica	95 ± 4	80 ± 3 p < 0,0025
batimentos/min	frequência cardíaca	75 ± 3	73 ± 4

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembranoso de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. O nifedipino age particularmente nas células do miocárdio e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e dos vasos de resistência periférica.

No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre, mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente acometidas de estenose. Além disso, o nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa vascular nas artérias coronárias e evita vasoespasmos. O resultado final é o aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e maior suprimento de oxigênio. Paralelamente a isso, o nifedipino reduz a necessidade de oxigênio com a redução da pós-carga. Em uso prolongado, o nifedipino também pode prevenir o desenvolvimento de novas lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias.

O nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa das arteríolas, diminuindo desta forma a resistência periférica excessiva e, consequentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino pode haver aumento reflexo transitório da frequência cardíaca e, portanto, no débito cardíaco. No entanto, este aumento não é suficiente para compensar a vasodilatação. O nifedipino aumenta também a excreção de sódio e água, tanto no tratamento de curto prazo como no prolongado. O efeito de redução da pressão arterial do nifedipino é particularmente pronunciado em pacientes hipertensos.

➤ Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O nifedipino é quase completamente absorvido após administração oral. A disponibilidade sistêmica de nifedipino administrado oralmente é de 45 – 56%, devido ao efeito de primeira passagem. Atingem-se as concentrações séricas e plasmáticas máximas em 30 a 60 min. A administração com alimentos retarda, mas não reduz a absorção.



Science for a Better Life

Distribuição

O nifedipino liga-se em 95% às proteínas plasmáticas (albumina). A meia-vida de distribuição após administração intravenosa tem sido determinada como 5 a 6 minutos.

Biotransformação

Após administração oral, o nifedipino é metabolizado na parede intestinal e no fígado, sobretudo por meio de processos oxidativos. Esses metabólitos não apresentam atividade farmacodinâmica.

Excreta-se o nifedipino na forma de metabólitos, predominantemente através dos rins, e cerca de 5 – 15% através da bile nas fezes. Na urina recuperam-se somente traços da substância intacta (menos de 0,1%).

Eliminação

A meia-vida terminal de eliminação da formulação convencional de cápsula de nifedipino é de 1,7 a 3,4 horas. Não há relatos de acúmulo da substância após tratamento prolongado com as doses habituais. Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com disfunção renal comparados com voluntários saudáveis. A meia-vida de eliminação é nitidamente prolongada e reduz-se a depuração total nos casos de disfunção hepática. Poderá ser necessário diminuir as doses em casos graves (veja item “Advertências e Precauções”).

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses únicas e múltiplas, de genotoxicidade e de potencial carcinogênico não revelam nenhum dano especial a humanos.

➤ Toxicidade reprodutiva

Comprovou-se que o nifedipino é teratogênico em ratos, camundongos e coelhos por induzir deformidades digitais, malformações das extremidades, fendas palatinas, fendas esternais e malformações das costelas.

As deformidades digitais e as malformações das extremidades são provavelmente resultado do comprometimento do fluxo sanguíneo uterino, mas também se observou entre os animais que somente haviam recebido nifedipino após o término do período organogenético.

A administração de nifedipino foi associada a diversos efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, como atrofia fetal (ratos, camundongos e coelhos), placentas pequenas e vilosidades coriônicas pouco desenvolvidas (macacos), mortes embrionárias e fetais (ratos, camundongos e coelhos) e prolongação da gestação/diminuição da sobrevivência neonatal (ratos; não se avaliou outra espécie). Todas as doses associadas a efeitos teratogênicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais produziram toxicidade materna e eram muitas vezes superiores à dose máxima recomendada aos humanos (veja item “Advertências e Precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Adalat® cápsulas não deve ser usado em casos de conhecida hipersensibilidade ao nifedipino ou a qualquer dos excipientes, choque cardiovascular e em associação



Science for a Better Life

com a rifampicina, pois, devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir níveis plasmáticos eficazes (veja item “Interações medicamentosas”).

O nifedipino é contraindicado na gravidez antes da 20ª semana e durante a amamentação (veja item “Advertências e Precauções”).

O nifedipino em cápsulas de liberação imediata é contraindicado em angina do peito instável e nas quatro semanas iniciais após infarto agudo do miocárdio.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Cuidados adicionais devem ser dispensados a pacientes com níveis muito baixos de pressão arterial (hipotensão grave, com pressão sistólica inferior a 90 mmHg), em casos de insuficiência cardíaca manifesta e em caso de estenose aórtica grave.

O tratamento com a formulação de liberação imediata de nifedipino pode induzir queda excessiva da pressão sanguínea, com taquicardia reflexa, o que pode resultar em complicações cardiovasculares.

Tal como ocorre com outras substâncias vasoativas, em casos muito raros o uso de nifedipino de liberação imediata pode causar angina do peito (dados obtidos de relatos espontâneos), especialmente no início do tratamento. Dados de estudos clínicos confirmam que a ocorrência de crises de angina do peito é incomum. Em pacientes que já sofrem de angina do peito pode ocorrer um aumento de frequência, duração e gravidade da afecção, especialmente no início do tratamento. Têm-se documentado casos isolados de infarto do miocárdio, ainda que não seja possível diferenciá-lo da história natural da doença subjacente.

Não há dados de estudos adequadamente controlados sobre a segurança e eficácia deste medicamento em mulheres grávidas (veja item “Gravidez”). Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja item “Características farmacológicas”, subitem “Dados pré-clínicos de segurança”) após administração do medicamento durante ou após o período organogenético.

De acordo com os dados clínicos, não se identificou nenhum risco pré-natal específico, embora haja relatos de aumento de asfixia perinatal e partos por cesárea, assim como prematuros e retardamento do crescimento intra-uterino. Não está claro se estes relatos são devidos à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

As informações disponíveis são insuficientes para descartar possíveis efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige uma avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se nenhuma das outras opções de tratamento for indicada ou se elas foram ineficazes.

Deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial, inclusive ao se administrar o nifedipino com sulfato de magnésio por via intravenosa, pela possibilidade de uma queda excessiva da pressão arterial, que poderá ser prejudicial à mãe e ao feto.

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário reduzir a dose.



Science for a Better Life

O nifedipino é metabolizado pelo sistema citocromo P450 3A4. Os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item “Interações medicamentosas”).

Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 e podem aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino são, por exemplo:

- antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina),
- inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir),
- antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol),
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- ácido valproico,
- cimetidina.

Na coadministração com algum desses fármacos deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino.

Para o uso em Populações Especiais vide item “Informações adicionais para populações especiais”

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**
Reações à droga, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem prejudicar a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Isso pode ocorrer, sobretudo, no início do tratamento, na mudança de medicação ou sob ingestão alcoólica simultânea.

➤ **Gravidez**

O nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez (veja item “Contraindicações”). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Sua administração em animais foi associada a efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogênicos (veja item “Características Farmacológicas subitem - Dados pré-clínicos de segurança”).

Categoria C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

➤ **Fertilização in vitro**

Em casos isolados de fertilização in vitro, o uso de antagonistas do cálcio como o nifedipino foi associado a alterações bioquímicas reversíveis do núcleo do espermatozoide, que podem resultar em disfunção espermática. Nos homens, que repetidamente, não têm sucesso em gerar uma criança por fertilização in vitro, e quando não há outras causas que justifiquem o insucesso, o nifedipino deve ser considerado como causa da falha.

➤ **Lactação**

O nifedipino é eliminado no leite materno. Como não há experiência dos seus efeitos sobre o lactente, a amamentação deverá ser suspensa se o tratamento com nifedipino se tornar necessário durante o período de amamentação.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS



Science for a Better Life

Fármacos que alteram o nifedipino

O nifedipino é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4, localizado tanto na mucosa intestinal quanto no fígado. Fármacos conhecidos por inibir ou induzir esse sistema enzimático podem, portanto, alterar o efeito de primeira passagem (após a administração oral) ou a depuração do nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

Deve-se considerar a extensão e a duração das interações quando se administrar nifedipino junto com os seguintes fármacos:

rifampicina

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrado simultaneamente com rifampicina, a biodisponibilidade do nifedipino é reduzida e, portanto, sua eficácia diminui. O uso de nifedipino em associação com a rifampicina é, portanto, contraindicado (veja item “Contraindicações”).

Na coadministração de alguns dos seguintes inibidores leves a moderados do sistema citocromo P450 3A4 deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino (veja item “Posologia e Modo de usar”).

Antibióticos macrolídeos (p. ex. eritromicina)

Não há estudos de interação entre o nifedipino e os antibióticos macrolídeos. Sabe-se que alguns antibióticos macrolídeos inibem o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450. Portanto não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

Apesar da semelhança estrutural com o grupo dos antibióticos macrolídeos, a azitromicina não inibe o CYP 3A4.

Inibidores da protease anti-HIV (p. ex. ritonavir)

Ainda não há estudo clínico sobre a possível interação farmacológica entre o nifedipino e alguns inibidores da protease anti-HIV. Sabe-se que os fármacos deste grupo inibem o sistema citocromo P450 3A4. Além disso, comprovou-se que esses fármacos inibem in vitro o metabolismo do nifedipino, mediado por CYP 3A4. Se forem administrados junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento significativo das concentrações plasmáticas deste devido à redução do metabolismo de primeira passagem e da eliminação (veja item “Advertências e Precauções”).

Antimicóticos azólicos (p. ex. cetoconazol)

Ainda não há estudos formais sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e alguns antimicóticos azólicos. Sabe-se que esse grupo de fármacos inibe o sistema citocromo P450 3A4. Se administrados por via oral junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento substancial na biodisponibilidade sistêmica deste último, por diminuição do metabolismo de primeira passagem (veja item “Advertências e Precauções”).

fluoxetina



Science for a Better Life

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e fluoxetina. Sabe-se que a fluoxetina inibe in vitro o metabolismo de nifedipino mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

nefazodona

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e nefazodona. Sabe-se que a nefazodona inibe o metabolismo de outros fármacos pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

quinupristina/dalfopristina

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

ácido valproico

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valproico. Sabe-se que o ácido valproico aumenta, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador do canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino; portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia (veja item “Advertências e Precauções”).

cimetidina

A cimetidina inibe o citocromo P450 3A4, elevando as concentrações plasmáticas de nifedipino, e pode potencializar seu efeito anti-hipertensivo (veja item “Advertências e Precauções”).

Outros estudos

cisaprida

A administração simultânea de cisaprida e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino.

Fármacos antiepilépticos indutores do sistema citocromo P450 3A4, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital

A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, ela deverá ser reduzida ao se suspender o tratamento com a fenitoína.

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e carbamazepina ou fenobarbital. Esses dois últimos reduzem por indução enzimática as concentrações plasmáticas de um bloqueador do canal de cálcio de



Science for a Better Life

estrutura similar, o nimodipino, portanto não se pode descartar uma queda nas concentrações plasmáticas de nifedipino e, conseqüentemente, de sua eficácia.

Efeitos de nifedipino sobre outros fármacos

Fármacos anti-hipertensivos

O nifedipino pode acentuar o efeito redutor da pressão arterial de outros anti-hipertensivos administrados concomitantemente, como:

- diuréticos,
- beta-bloqueadores,
- inibidores da ECA,
- antagonistas do receptor de angiotensina (AT-1),
- outros antagonistas de cálcio,
- bloqueadores alfa-adrenérgicos,
- inibidores da PDE5,
- alfa-metildopa.

Ao se administrar nifedipino simultaneamente com beta-bloqueadores, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente, pois em casos isolados observou-se um agravamento da insuficiência cardíaca.

digoxina

A administração simultânea de nifedipino e digoxina pode reduzir a depuração desta última e aumentar suas concentrações plasmáticas. Portanto, deve-se monitorar com cautela os sintomas de sobredose de digoxina e, se necessário, diminuir a dose do glicosídeo, levando-se em consideração a concentração plasmática da digoxina.

quinidina

Ao se administrar simultaneamente nifedipino e quinidina, as concentrações plasmáticas desta diminuem. Quando se suspende o nifedipino, observa-se em alguns pacientes um aumento significativo das concentrações plasmáticas de quinidina. Por esse motivo, sempre que se adicionar ou suspender o nifedipino, recomenda-se monitorar as concentrações plasmáticas de quinidina e, se necessário, ajustar sua dose. Alguns autores relatam um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino após a coadministração de ambos os medicamentos, enquanto outros não observaram nenhuma modificação na farmacocinética de nifedipino.

Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial ao adicionar quinidina ao tratamento com nifedipino. Se necessário, deve-se reduzir a dose de nifedipino.

tacrolimo

Sabe-se que o tacrolimo é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4. Os dados recém-publicados indicam que, às vezes, é necessário reduzir a dose de tacrolimo quando administrado junto com nifedipino. Ao coadministrar ambos os fármacos, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo e, se preciso, considerar a redução de sua dose.



Science for a Better Life

➤ **Interações fármaco-alimentos**

Suco de toronja (grapefruit): inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de suco de toronja e nifedipino resulta em concentrações plasmáticas elevadas e prolonga a ação do nifedipino devido à redução no metabolismo de primeira passagem ou redução da depuração. Como consequência, o efeito hipotensor pode aumentar. Após a ingestão regular de suco de toronja, esse efeito pode permanecer por pelo menos três dias após a última ingestão. Portanto, evitar a ingestão de toronja/suco de toronja durante o tratamento com nifedipino (veja item "Posologia e Modo de usar").

➤ **Outras Formas de Interação**

O nifedipino pode causar um falso aumento dos valores de ácido vanililmandélico urinário determinados espectrofotometricamente. Contudo, as determinações feitas por HPLC não são afetadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A substância ativa nifedipino é altamente sensível à luz. As cápsulas devem ser mantidas dentro da embalagem, protegidas da umidade e da luz, e só deverão ser retiradas do blister imediatamente antes da sua administração. Conservar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ **Características Organolépticas**

Adalat® é uma cápsula gelatinosa mole, oblonga, de cor laranja, e que não tem cheiro característico.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A cápsula de Adalat® deve ser deglutida inteira via oral, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Deve-se observar um intervalo de pelo menos 2 horas entre as tomadas. Evitar suco de toronja ou grapefruit (veja item “Interações medicamentosas”).

Sempre que possível, o tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade da doença e a resposta do paciente.

Dependendo do quadro clínico em cada caso, a dose deve ser introduzida gradualmente. A titulação da dose é recomendada a pacientes hipertensos com doença cerebrovascular grave e a pacientes que, por seu baixo peso corpóreo ou por múltiplas terapias com drogas anti-hipertensivas, sejam mais propensos a apresentar resposta excessiva ao



Science for a Better Life

nifedipino. Salvo prescrição médica em contrário, recomendam-se a adultos as seguintes doses:

1. Doença arterial coronariana:

Angina do peito crônica estável (angina de esforço): 1 cápsula de Adalat®, 3 x por dia (3 x 10 mg/dia)

Angina do peito vasoespástica (Angina de Prinzmetal ou angina variante): 1 cápsula de Adalat® cápsulas, 3 x por dia (3 x 10 mg/dia)

Caso necessário, a dose pode ser aumentada até o máximo de 60 mg por dia.

2. Hipertensão essencial:

1 cápsula de Adalat® cápsulas, 3 x por dia (3 x 10 mg/dia)

Caso necessário, a dose pode ser aumentada até o máximo de 60 mg por dia.

3. Crise hipertensiva:

1 cápsula de Adalat® cápsulas 10 mg como dose única

Em caso de diagnóstico confirmado de urgência hipertensiva (**sem** acometimento de órgão-alvo): 1 cápsula de Adalat® cápsulas 10 mg como dose única.

Em caso de diagnóstico confirmado de urgência hipertensiva (**com** acometimento de órgão-alvo):

Atendimento primário: 1 cápsula de Adalat® 10 mg como dose única.

Atendimento secundário: 1 cápsula de Adalat® 10 mg como dose única, seguida de infusão intravenosa de nitroglicerina, clonidina ou diidralazina como tratamento secundário, e nitroprussiato de sódio endovenoso como tratamento terciário.

Se o efeito for insuficiente, dependendo do comportamento da pressão arterial, pode-se administrar 1 cápsula adicional após, no mínimo, 30 minutos. Se os intervalos forem muito curtos e/ou se as doses forem maiores, pode ocorrer hipotensão grave.

Na coadministração com inibidores ou indutores de CYP 3A4 pode caber a recomendação de adaptar a dose de nifedipino ou de não usá-lo (veja item “Interações medicamentosas”).

➤ **Duração do tratamento**

O médico determinará a duração do tratamento.

Em decorrência de sua pronunciada ação anti-isquêmica e anti-hipertensiva, Adalat® cápsulas deve ser retirado gradualmente, particularmente quando forem empregadas doses mais elevadas.

➤ **Informações adicionais para populações especiais**

- Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de Adalat® cápsulas não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.

- Idosos



Science for a Better Life

A farmacocinética de Adalat® cápsulas é alterada em pacientes idosos. Assim, é necessária uma menor dose de manutenção quando comparado a pacientes mais jovens.

- Pacientes com disfunção hepática

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário reduzir a dose.

- Pacientes com disfunção renal

Baseando-se em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com problemas no rim. (veja item “Propriedades farmacocinéticas”)

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem a seguir as reações adversas ao fármaco relatadas nos estudos clínicos de nifedipino controlados por placebo, classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de pesquisa clínica: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; dados de 22/02/2006 e estudo ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840).

As reações adversas “frequentes” foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaleia (3,9%).

As frequências das reações adversas relatadas com nifedipino estão resumidas na tabela a seguir. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências foram definidas como: comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como “desconhecida”.

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$)	Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$)	Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Reação com frequência desconhecida
Distúrbio no sistema sanguíneo e linfático				Agranulocitose Leucopenia
Distúrbio do sistema imunológico		Reação alérgica Edema alérgico / angioedema (incluindo edema de laringe*)	Prurido Urticária Exantema	Reação anafilática / anafilactoide
Distúrbios psiquiátricos		Reações de ansiedade Distúrbios do sono		



Science for a Better Life

Distúrbios metabólicos e nutricionais				Hiperglicemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestesia Sonolência
Distúrbios oculares		Alterações visuais		Dor nos olhos
Distúrbios cardíacos		Taquicardia Palpitação		Dor no peito (Angina pectoris)
Distúrbios vasculares	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Distúrbios, respiratórios, torácicos e mediastínicos		Epistaxe Congestão nasal		Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea Dispepsia Flatulência Secura bucal	Hiperplasia gengival	Vômito Doença do Refluxo Gastroesofágico
Distúrbios hepatobiliares		Aumento transitório de enzimas hepáticas		Icterícia
Lesões da pele e do tecido subcutâneo		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica por fotossensibilidade Púrpura palpável
Distúrbios músculo-esquelético, e do tecido conjuntivo		Cãibras musculares Tumefação articular		Artralgia Mialgia
Distúrbios do sistema urinário e renal		Poliúria Disúria		
Distúrbios do sistema reprodutivo e nas mamas		Disfunção erétil		



Science for a Better Life

Distúrbios gerais e no local da administração	Sensação de mal estar	Dor inespecífica Calafrios		
--	------------------------------	---	--	--

*** pode resultar em complicação potencialmente fatal.**

Nos pacientes em diálise, com hipertensão maligna e hipovolemia, pode ocorrer queda significativa da pressão arterial decorrente da vasodilatação.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por nifedipino: alterações da consciência até coma, hipotensão, taquicardia, bradicardia ou arritmias, hiperglicemia, acidose metabólica, hipóxia e choque cardiogênico com edema pulmonar. No tratamento, a eliminação da droga e o restabelecimento das condições cardiovasculares são prioritários.

No caso de ingestão oral, indica-se lavagem gástrica, com irrigação do intestino delgado, se necessário.

Nos casos de intoxicação com nifedipino a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não se aplica aqui, uma vez que o nifedipino não é dialisável; contudo, a plasmaférese é aconselhável (alta ligação às proteínas plasmáticas e volume relativamente baixo de distribuição).

Alterações da frequência cardíaca (bradicardia) podem ser tratadas sintomaticamente com beta-simpatomiméticos; nos casos em que tais arritmias envolvam risco para a vida, é aconselhável o uso temporário de marca-passo.

A hipotensão resultante do choque cardiogênico e da vasodilatação arterial pode ser tratada com cálcio (10 ml a 20 ml de solução de gluconato de cálcio a 10%, i.v., administrado lentamente e repetido, se preciso). Como resultado, os níveis séricos de cálcio podem atingir os limites superiores da faixa normal ou mesmo mostrarem-se ligeiramente elevados. Se a elevação da pressão sanguínea com a administração de cálcio for insuficiente, podem ser administradas drogas vasoconstritoras simpatomiméticas (dopamina ou noradrenalina). As doses dessas drogas são determinadas de acordo com o efeito desejado.

A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita considerando a sobrecarga cardíaca.

”Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS - 1.7056.0052

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura



Science for a Better Life

CRF-SP n° 16532

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH
Eberbach - Alemanha

Importado por:

Bayer S.A.

Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro
04779-900 - São Paulo - SP
C.N.P.J. n° 18.459.628/0001-15

SAC 0800 7021241

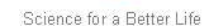
sac@bayer.com

www.bayerhealthcare.com.br

Venda sob prescrição médica

VE0314-CCDS24





Histórico de Alteração da Bula

[illegible]



Science for a Better Life

Adalat[®] Oros

Bayer S.A.

Comprimido liberação prolongada

20 mg, 30 mg e 60 mg



Science for a Better Life

Adalat® Oros
nifedipino

APRESENTAÇÕES

Adalat® Oros é apresentado na forma de comprimidos de liberação prolongada com 20, 30 e 60 mg de nifedipino, em embalagens contendo 15 ou 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Adalat® Oros 20..... 20 mg de nifedipino

Adalat® Oros 30..... 30 mg de nifedipino

Adalat® Oros 60..... 60 mg de nifedipino

Excipientes: hipromelose, estearato de magnésio, óxido de polietileno, cloreto de sódio, óxido de ferro vermelho, acetato de celulose, macrogol, hiprolose, propilenoglicol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adalat® Oros é indicado para o tratamento de:

- Hipertensão arterial.
- Doença arterial coronária. Angina do peito crônica estável (angina de esforço).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adalat® Oros controla a pressão arterial de forma eficaz, segura e regular por 24 horas, de acordo com os objetivos do tratamento. É eficaz para o tratamento de hipertensão inicial e estabelecida em pacientes com ou sem fatores adicionais de risco cardiovascular.

Adalat® Oros reduz as complicações cardiovasculares em todos os grupos de pacientes hipertensos e com diferentes níveis de risco cardiovascular. Esta ação decorre da redução da pressão arterial e da proteção vascular nos pacientes com hipertensão, incluindo aqueles com comorbidades como doença arterial coronariana.

Realizou-se um estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado com o objetivo de comparar os efeitos do Adalat® Oros com a associação hidroclorotiazida/amilorida em pacientes hipertensos com fatores de risco cardiovascular, com acompanhamento de 3 a 4,8 anos. Foram avaliados 6.321 pacientes sendo incluídos 3.157 pacientes de ambos os sexos no grupo nifedipino e 3.164 pacientes no grupo com diurético. Os principais resultados foram: em ambos os grupos, a pressão arterial sistólica e diastólica caiu de um valor médio de 173 ± 14 e 99 ± 8 mmHg no início do tratamento para 138 ± 12 e 82 ± 7 mmHg no fim do estudo. Vale ressaltar que em 71% dos pacientes este resultado foi obtido após 20 semanas de tratamento em monoterapia. A morbidade/mortalidade total resultante da soma dos desfechos primários e secundários foi de 24,6%, não havendo



Science for a Better Life

diferença significativa entre os dois grupos estudados. Considerou-se necessária a presença de fatores de risco para se poder estimar o risco projetado para 10 anos de acordo com algumas tabelas já existentes.

Neste estudo, o risco estimado de novos eventos cardiovasculares pré-tratamento na população estudada foi de 34/1000/ano indivíduos segundo a tabela dos estudos da comunidade de Framingham. Após o tratamento, o risco observado foi de 17/1000/ano; portanto, uma redução de 50% entre o estimado e o obtido. Com este estudo clínico demonstrou-se que Adalat® Oros reduz o risco cardiovascular em 50% em pacientes com hipertensão e outros fatores como tabagismo, CAD, diabetes ou hipercolesterolemia.

Adalat® Oros reduz a progressão da espessura da membrana íntima da parede do vaso e a calcificação coronariana. Melhora também a função endotelial, impedindo assim as complicações cardiovasculares. Após seis meses de tratamento com Adalat® em estudo clínico, a disfunção endotelial coronariana melhorou 88% em comparação com placebo. Esses efeitos ocorreram independentemente das alterações da pressão arterial ou de medicação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembranoso de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. O nifedipino age particularmente nas células do miocárdio e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e dos vasos de resistência periférica.

No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente acometidas de estenose. Além disso, o nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa vascular nas artérias coronárias e evita vasoespasmos. O resultado final é o aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e maior suprimento de oxigênio.

Paralelamente a isso, o nifedipino reduz a necessidade de oxigênio com a redução da pós-carga (resistência periférica). Em uso prolongado, o nifedipino também pode prevenir o desenvolvimento de novas lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias.

O nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa das arteríolas, diminuindo, desta forma, a resistência periférica excessiva e, consequentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino pode haver aumento reflexo transitório da frequência cardíaca e, portanto, no débito cardíaco. No entanto, este aumento não é suficiente para compensar a vasodilatação.

O nifedipino aumenta também a excreção de sódio e água, tanto no tratamento de curto prazo como no prolongado. O efeito de redução da pressão arterial do nifedipino é particularmente pronunciado em pacientes hipertensos. Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, envolvendo 6.321 pacientes hipertensos com pelo menos um fator de risco adicional, seguidos por um período de 3 a 4,8 anos, nifedipino (Adalat® Oros) mostrou reduzir os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares a um grau comparável ao da associação diurética padrão.

No estudo ACTION, multicêntrico, randomizado, controlado com placebo e duplo-cego, com duração de 5 anos, investigaram-se os efeitos de Adalat® Oros em comparação com placebo em 7.665 pacientes com angina do peito estável medicados com o melhor tratamento terapêutico.



Science for a Better Life

A variável primária de eficácia (taxa combinada de óbito por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio, angina refratária, insuficiência cardíaca recém-manifesta, AVC debilitante e revascularização periférica) não diferiu entre os pacientes tratados com Adalat® Oros (n = 3.825) e os pacientes tratados com placebo (n = 3.840) (P = 0,54).

Na análise pré-definida de subgrupos, que incluiu 3.997 pacientes com angina do peito e hipertensão, verificou-se uma queda significativa de 13% na variável primária de eficácia de Adalat® Oros.

Adalat® Oros mostrou-se seguro, em virtude da variável primária de segurança (taxa combinada de óbito por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio e AVC debilitante) ter sido similar nos dois grupos de tratamento (P = 0,86).

Adalat® Oros teve efeito positivo em duas das três variáveis secundárias pré-definidas. A taxa combinada de óbito, os eventos cardiovasculares principais, a revascularização e a angiografia coronariana diminuíram em 11% (P = 0,0012); principalmente devido à pronunciada queda na necessidade de angiografia coronariana. No grupo de nifedipino observaram-se, como primeiro efeito, 150 angiografias coronarianas a menos do que no grupo placebo. Qualquer evento vascular diminuiu em 9% (P = 0,027); a razão principal foi a menor necessidade de intervenções coronarianas percutâneas e cirurgias de revascularização. No total, efetuaram-se 89 intervenções a menos no grupo de nifedipino do que no grupo placebo, como primeiro evento. O resultado da terceira variável secundária “episódios cardiovasculares importantes” não mostrou diferenças entre os dois grupos de tratamento (P = 0,26).

➤ **Propriedades farmacocinéticas**

Os comprimidos de Adalat® Oros foram formulados para liberar o nifedipino numa taxa aproximadamente constante durante 24 horas. O nifedipino é liberado do comprimido a uma taxa de ordem zero, através de processo osmótico controlado por membrana. O índice de liberação é independente da motilidade ou do pH gastrointestinal. Após a ingestão do comprimido, os componentes inertes da formulação permanecem intactos durante o trânsito gastrointestinal e são eliminados nas fezes sob forma de uma espécie de cápsula insolúvel.

Absorção

O nifedipino é absorvido quase completamente após administração oral. A disponibilidade sistêmica das formulações de nifedipino de liberação imediata para administração oral (cápsulas de nifedipino) é de 45 – 56%, devido ao efeito de primeira passagem. A biodisponibilidade dos comprimidos de Adalat® Oros no estado de equilíbrio varia de 68 – 86% em relação à de cápsulas de nifedipino. A administração com alimentos altera levemente a velocidade inicial de absorção, mas não influencia na disponibilidade total do fármaco.

Distribuição

Cerca de 95% do nifedipino estão ligados às proteínas plasmáticas (albumina). A meia-vida de distribuição após administração intravenosa foi determinada como 5 a 6 minutos.

Biotransformação



Science for a Better Life

Após administração oral, o nifedipino é metabolizado na parede intestinal e no fígado, sobretudo, por meio de processos oxidativos. Esses metabólitos não apresentam atividade farmacodinâmica.

O nifedipino é excretado na forma de metabólitos, predominantemente através dos rins, e cerca de 5 – 15% através da bile nas fezes. Na urina recuperam-se somente traços da substância intacta (menos de 0,1%).

Eliminação

A meia-vida terminal de eliminação das formulações convencionais (cápsulas de nifedipino) é de 1,7 a 3,4 horas. A meia-vida terminal de eliminação de Adalat® Oros não constitui um parâmetro relevante, pois a concentração plasmática permanece constante durante a liberação de nifedipino dos comprimidos e sua absorção. Após a liberação e absorção da última dose, a concentração plasmática finalmente decresce com a meia-vida de eliminação conforme observado em formulações convencionais. Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com disfunção renal comparados com voluntários saudáveis. Reduz-se a depuração total nos casos de disfunção hepática. Poderá ser necessário diminuir as doses se a disfunção for grave (veja item “Advertências e Precauções”).

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses únicas e múltiplas, de genotoxicidade e de potencial carcinogênico não revelam nenhum dano especial a humanos.

➤ Toxicidade reprodutiva

Comprovou-se que o nifedipino produz efeitos teratogênicos em ratos, camundongos e coelhos, incluindo deformidades digitais, malformações das extremidades, fendas palatinas, fendas esternais e malformações das costelas.

As deformidades digitais e as malformações das extremidades são provavelmente resultado do comprometimento do fluxo sanguíneo uterino, mas também se observou entre os animais que somente haviam recebido nifedipino após o término do período organogênico.

A administração de nifedipino foi associada a diversos efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo atrofia fetal (ratos, camundongos e coelhos), placentas pequenas e vilosidades coriônicas pouco desenvolvidas (macacos), mortes embrionárias e fetais (ratos, camundongos e coelhos) e prolongamento da gestação/diminuição da sobrevivência neonatal (ratos; não se avaliou outra espécie). Todas as doses associadas a efeitos teratogênicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais produziram toxicidade materna e eram muitas vezes superiores à dose máxima recomendada aos humanos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Adalat® Oros não deve ser utilizado em casos de choque cardiovascular e hipersensibilidade ao nifedipino ou a algum de seus excipientes. O nifedipino é contraindicado na gravidez antes da 20ª semana e durante a amamentação (veja itens “Gravidez” e “Lactação”). Adalat® Oros não deve ser usado em associação com a rifampicina, pois devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir os níveis plasmáticos eficazes (veja item “Interações medicamentosas”).



Science for a Better Life

Adalat® Oros não deve ser usado em pacientes com bolsa de Kock (ileostomia após proctocolectomia).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com níveis de pressão arterial muito baixos (pressão sistólica inferior a 90 mmHg), insuficiência cardíaca manifesta ou com estenose aórtica grave necessitam de cuidados adicionais.

Não há dados de estudos adequadamente controlados sobre a segurança e eficácia deste medicamento em mulheres grávidas. Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja item “Características farmacológicas subitem Dados pré-clínicos de segurança”) após administração do medicamento durante ou após o período organogenético.

De acordo com os dados clínicos, não se identificou nenhum risco pré-natal específico, embora haja relatos de aumento de asfixia perinatal e partos por cesárea, assim como prematuros e retardo do crescimento intrauterino. Não está claro se estes relatos são devidos à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

As informações disponíveis são insuficientes para descartar possíveis efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige uma avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se nenhuma das outras opções de tratamento for indicada ou se elas foram ineficazes.

Deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial, inclusive ao se administrar o nifedipino com sulfato de magnésio por via intravenosa, pela possibilidade de uma queda excessiva da pressão arterial, que poderá ser prejudicial à mãe e ao feto.

Como com qualquer outro material não deformável (veja item “Posologia e Modo de Usar”), deve-se ter cautela ao administrar Adalat® Oros a pacientes com estreitamento gastrointestinal grave preexistente, uma vez que podem ocorrer sintomas obstrutivos. Em casos muito raros podem formar-se bezoares que requeiram intervenção cirúrgica. Em casos isolados relataram-se sintomas obstrutivos sem história de doença gastrointestinal.

Adalat® Oros pode levar à interpretação de resultado falso-positivo no exame de raio-X contrastado com bário (por exemplo, defeitos de preenchimento interpretados como pólipos).

Monitoramento cuidadoso deve ser efetuado em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário redução da dose (veja item “Características farmacológicas subitem Propriedades farmacocinéticas”).

O nifedipino é metabolizado pelo sistema citocromo P450 3A4. Os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item “Interações medicamentosas”).

Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 de forma leve ou moderada e podem aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino são, por exemplo:

- antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina),



Science for a Better Life

- inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir),
- antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol),
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- ácido valproico,
- cimetidina.

Na coadministração com algum desses fármacos deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino.

Se aumentar a dose até a quantidade diária máxima de 120 mg de nifedipino, o paciente pode chegar a ingerir um máximo de 2 mmol de sódio por dia. Considerar este dado nos pacientes em dieta hipossódica.

Para verificar o uso em Populações Especiais vide item “Posologia e Modo de usar”

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**
Reações ao fármaco, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Isso pode ocorrer, sobretudo, no início do tratamento, na mudança de medicação ou sob ingestão alcoólica simultânea.

➤ **Gravidez**
O nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez (veja item “Contraindicações”). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Sua administração em animais foi associada a efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogênicos (veja item “Características farmacológicas subitem Dados pré-clínicos de segurança”).

Categoria C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

➤ **Fertilização in vitro**
Em casos isolados de fertilização in vitro, o uso de antagonistas do cálcio como o nifedipino associou-se a alterações bioquímicas reversíveis do núcleo do espermatozoide, que podem resultar em disfunção espermática. Nos homens que, repetidamente, não têm sucesso em gerar uma criança por fertilização in vitro, e quando não há outras causas que justifiquem o insucesso, o nifedipino deve ser considerado como possível causa da falha.

➤ **Lactação**
O nifedipino é eliminado no leite materno. Como não há experiência dos efeitos sobre o lactente, a amamentação deverá ser suspensa se o tratamento com nifedipino se tornar necessário.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que alteram o nifedipino



Science for a Better Life

O nifedipino é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4, localizado tanto na mucosa intestinal quanto no fígado. Fármacos conhecidos por inibir ou induzir esse sistema enzimático podem, portanto, alterar o efeito de primeira passagem (após a administração oral) ou a depuração do nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

Deve-se considerar a extensão e a duração das interações quando se administrar nifedipino junto com os seguintes fármacos:

rifampicina

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrado simultaneamente com rifampicina, a biodisponibilidade do nifedipino é reduzida e, portanto, sua eficácia diminui. O uso de nifedipino em associação com a rifampicina é, portanto, contraindicado (veja item “Contraindicações”).

Na coadministração de alguns dos seguintes inibidores leves a moderados do sistema citocromo P450 3A4, deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino (veja item “Posologia e Modo de usar”).

Antibióticos macrolídeos (p. ex. eritromicina)

Não há estudos de interação entre o nifedipino e os antibióticos macrolídeos. Sabe-se que alguns antibióticos macrolídeos inibem o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

Apesar da semelhança estrutural com o grupo dos antibióticos macrolídeos, a azitromicina não inibe o CYP 3A4.

Inibidores da protease anti-HIV (p. ex. ritonavir)

Ainda não há estudo clínico sobre a possível interação farmacológica entre o nifedipino e alguns inibidores da protease anti-HIV. Sabe-se que os fármacos deste grupo inibem o sistema citocromo P450 3A4. Além disso, comprovou-se que esses fármacos inibem in vitro o metabolismo do nifedipino, mediado por CYP 3A4. Se forem administrados junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento significativo das concentrações plasmáticas deste devido à redução do metabolismo de primeira passagem e da eliminação (veja item “Advertências e Precauções”).

Antimicóticos azólicos (p. ex. cetoconazol)

Ainda não há estudos formais de interação sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e alguns antimicóticos azólicos. Sabe-se que esse grupo de fármacos inibe o sistema citocromo P450 3A4. Se administrados por via oral junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento substancial na biodisponibilidade sistêmica deste último, por diminuição do metabolismo de primeira passagem (veja item “Advertências e Precauções”).

fluoxetina



Science for a Better Life

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e fluoxetina. Sabe-se que a fluoxetina inibe in vitro o metabolismo de nifedipino mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

nefazodona

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e nefazodona. Sabe-se que a nefazodona inibe o metabolismo de outros fármacos mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

quinupristina/dalfopristina

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

ácido valproico

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valproico. Sabe-se que o ácido valproico aumenta, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino; portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia (veja item “Advertências e Precauções”).

cimetidina

A cimetidina inibe o citocromo P450 3A4, elevando as concentrações plasmáticas de nifedipino, e pode potencializar seu efeito anti-hipertensivo (veja item “Advertências e Precauções”).

Outros estudos

cisaprida

A administração simultânea de cisaprida e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino.

Fármacos antiepilépticos indutores do sistema citocromo P450 3A4, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital

A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, ela deverá ser reduzida ao se suspender o tratamento com a fenitoína.

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e carbamazepina ou fenobarbital. Esses dois últimos reduzem por indução enzimática as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de



Science for a Better Life

estrutura similar, o nimodipino, portanto não se pode descartar uma queda nas concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia.

Efeitos de nifedipino sobre outros fármacos

Fármacos anti-hipertensivos

O nifedipino pode acentuar o efeito redutor da pressão arterial de outros anti-hipertensivos administrados concomitantemente, como:

- diuréticos,
- beta-bloqueadores,
- inibidores da ECA,
- antagonistas do receptor de angiotensina (AT-1),
- outros antagonistas de cálcio,
- bloqueadores alfa-adrenérgicos,
- inibidores da PDE5,
- alfa-metildopa.

Ao se administrar nifedipino simultaneamente com beta-bloqueadores, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente, pois em casos isolados observou-se um agravamento da insuficiência cardíaca.

digoxina

A administração simultânea de nifedipino e digoxina pode reduzir a depuração desta última e aumentar suas concentrações plasmáticas. Portanto, deve-se monitorar com cautela os sintomas de sobredose de digoxina e, se necessário, diminuir a dose do glicosídeo, levando-se em consideração a concentração plasmática da digoxina.

quinidina

Ao se administrar simultaneamente nifedipino e quinidina, as concentrações plasmáticas desta diminuem. Quando se suspende o nifedipino, observa-se em alguns pacientes um aumento significativo das concentrações plasmáticas de quinidina. Por esse motivo, sempre que se adicionar ou suspender o nifedipino, recomenda-se monitorar as concentrações plasmáticas de quinidina e, se necessário, ajustar sua dose. Alguns autores relatam um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino após a coadministração de ambos os medicamentos, enquanto outros não observaram nenhuma modificação na farmacocinética de nifedipino.

Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial ao adicionar quinidina ao tratamento com nifedipino. Se necessário, deve-se reduzir a dose de nifedipino.

tacrolimo

Sabe-se que o tacrolimo é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4. Os dados recém publicados indicam que às vezes é necessário reduzir a dose de tacrolimo quando é administrado junto com nifedipino. Ao coadministrar ambos os fármacos, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo e, se preciso, considerar a redução de sua dose.



Science for a Better Life

➤ **Interações fármaco-alimentos**

Suco de toronja (grapefruit): inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de suco de toronja e nifedipino resulta em concentrações plasmáticas elevadas e prolonga a ação do nifedipino devido à redução no metabolismo de primeira passagem ou redução da depuração. Como consequência, o efeito hipotensor pode aumentar. Após a ingestão regular de suco de toronja, esse efeito pode permanecer por até três dias após a última ingestão. Portanto, evitar a ingestão de toronja/suco de toronja durante o tratamento com nifedipino (veja item “Posologia e Modo de Usar”).

➤ **Outras Formas de Interação**

O nifedipino pode causar um falso aumento dos valores de ácido vanililmandélico urinário determinados espectrofotometricamente. Contudo, as determinações feitas por HPLC não são afetadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A substância ativa de Adalat® Oros é sensível à luz. Os comprimidos devem ser mantidos dentro da embalagem, protegidos da umidade e da luz, e só deverão ser retirados da embalagem imediatamente antes da sua administração. Conservar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C.

O Adalat® Oros contém uma espécie de cápsula insolúvel que libera o medicamento para o corpo para absorção. Quando o processo é concluído, o comprimido vazio é eliminado do corpo e pode ser notado nas fezes.

Adalat® Oros 20

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Adalat® Oros 30 e 60

Este medicamento tem validade de 48 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ **Características organolépticas**

Adalat® Oros é um comprimido de liberação prolongada redondo, convexo, de cor rosa, com um pequeno orifício em um dos lados. Não tem cheiro característico.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Uso oral. O comprimido de Adalat® Oros deve ser deglutido inteiro, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Evitar suco de toronja ou grapefruit (veja item “Interações medicamentosas subitem Interações com alimentos”).



Science for a Better Life

Sempre que possível, o tratamento deve ser individualizado. Dependendo do quadro clínico em cada caso, a dose deve ser introduzida gradualmente.

Salvo prescrição médica em contrário, recomendam-se a adultos as seguintes doses:

1. Arteriopatia coronária

Angina do peito crônica estável (angina de esforço)

1 comprimido de Adalat® Oros 20, 1 x por dia (1 x 20 mg/dia)

1 comprimido de Adalat® Oros 30, 1 x por dia (1 x 30 mg/dia)

1 comprimido de Adalat® Oros 60, 1 x por dia (1 x 60 mg/dia)

2. Hipertensão

1 comprimido de Adalat® Oros 20, 1 x por dia (1 x 20 mg/dia)

1 comprimido de Adalat® Oros 30, 1 x por dia (1 x 30 mg/dia)

1 comprimido de Adalat® Oros 60, 1 x por dia (1 x 60 mg/dia)

Em geral, o tratamento deve ser iniciado com 30 mg por dia.

Uma dose inicial de 20 mg, uma vez por dia, pode ser considerada quando prescrita pelo médico.

Doses de 40 mg ou 50 mg podem ser obtidas pela combinação de comprimidos de 20 mg + 20 mg ou de 20 mg + 30 mg. Dependendo da gravidade da doença e da resposta do paciente, a dose pode ser aumentada gradualmente até 120 mg, uma vez por dia.

Na coadministração com inibidores ou indutores de CYP 3A4 pode caber a recomendação de adaptar a dose de nifedipino ou de não usá-lo (veja item “Interações medicamentosas”).

➤ Duração do tratamento

O médico determinará a duração do tratamento.

➤ Informações adicionais para populações especiais

- Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de Adalat® Oros não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.

- Idosos

De acordo com a farmacocinética de Adalat® Oros não é necessária alteração de dose em pacientes acima de 65 anos.

- Pacientes com disfunção hepática

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário reduzir a dose.

- Pacientes com disfunção renal

Baseando-se em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com problemas no rim. (veja item “Propriedades farmacocinéticas”)



Science for a Better Life

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem abaixo as reações adversas ao fármaco relatadas nos estudos clínicos de nifedipino controlados por placebo, classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de pesquisa clínica: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; dados de 22/02/2006 e estudo ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840).

As reações adversas “comuns” foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaleia (3,9%).

As frequências das reações adversas relatadas com nifedipino estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências foram definidas como: comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como “desconhecida”.

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Reação comum ($> 1/100$ e $< 1/10$)	Reação incomum ($> 1/1.000$ e $< 1/100$)	Reação rara ($> 1/10.000$ e $< 1/1.000$)	Reação com frequência desconhecida
Distúrbio no sistema sanguíneo e linfático				Agranulocitose Leucopenia
Distúrbio do sistema imunológico		Reação alérgica Edema alérgico / angioedema (incluindo edema de laringe*)	Prurido Urticária Exantema	Reação anafilática / anafilactoide
Distúrbios psiquiátricos		Reações de ansiedade Distúrbios do sono		
Distúrbios metabólicos e nutricionais				Hiperglicemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestesia Sonolência
Distúrbios oculares		Alterações visuais		Dor nos olhos



Science for a Better Life

Distúrbios cardíacos		Taquicardia Palpitação		Dor no peito (Angina pectoris)
Distúrbios vasculares	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Distúrbios, respiratórios, torácicos e mediastínicos		Epistaxe Congestão nasal		Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea Dispepsia Flatulência Secura bucal	Hiperplasia gengival	Bezoares Disfagia Obstrução intestinal Úlcera intestinal Vômito Doença do Refluxo Gastroesofágico
Distúrbios hepatobiliares		Aumento transitório de enzimas hepáticas		Icterícia
Lesões da pele e do tecido subcutâneo		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica por fotossensibilidade Púrpura palpável
Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo		Cãibras musculares Tumefação articular		Artralgia Mialgia
Distúrbios renais e urinários		Poliúria Disúria		
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		Disfunção erétil		
Distúrbios gerais e no local da administração	Sensação de mal estar	Dor inespecífica Calafrios		

* pode resultar em complicação potencialmente fatal.

Nos pacientes em diálise, com hipertensão maligna e hipovolemia, pode ocorrer queda significativa da pressão arterial decorrente da vasodilatação.



Science for a Better Life

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Sintomas - Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por nifedipino: alterações da consciência até coma, hipotensão, taquicardia, bradicardia ou arritmias, hiperglicemia, acidose metabólica, hipóxia e choque cardiogênico com edema pulmonar.

Tratamento - No tratamento, a eliminação do fármaco e o restabelecimento das condições cardiovasculares são prioritários.

No caso de ingestão oral, indica-se lavagem gástrica com ou sem irrigação do intestino delgado.

Particularmente nos casos de intoxicação com formulações de liberação lenta, como a de Adalat® Oros, a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não se aplica aqui, uma vez que o nifedipino não é dialisável; contudo, a plasmaferese é aconselhável (alta ligação às proteínas plasmáticas e volume de distribuição relativamente baixo).

Alterações da frequência cardíaca - bradicardia - podem ser tratadas sintomaticamente com beta-simpatomiméticos; nos casos em que tais arritmias envolvam risco para a vida, é aconselhável o uso temporário de marca-passo. A hipotensão resultante do choque cardiogênico e da vasodilatação arterial pode ser tratada com cálcio, 10 ml a 20 ml de solução de gluconato de cálcio a 10%, i.v., administrado lentamente e repetido, se preciso. Como resultado, os níveis séricos de cálcio podem atingir os limites superiores da faixa normal ou mesmo mostrarem-se ligeiramente elevados. Se não for obtido o aumento de pressão desejado com a administração de cálcio, Fármacos vasoconstritores simpatomiméticos como dopamina ou noradrenalina podem ser administradas. As doses desses fármacos são determinadas pelo efeito obtido.

A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita considerando a sobrecarga cardíaca.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS - 1.7056.0052

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimuma
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Pharma AG
Leverkusen - Alemanha.

Importado por:

Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro
04779-900 - São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br



Science for a Better Life

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0114-CCDS16





Histórico de Alteração da Bula

[illegible]



Science for a Better Life

Adalat[®] retard

Bayer S.A.

Comprimidos revestidos

10 mg e 20 mg



Science for a Better Life

ADALAT® retard

nifedipino

APRESENTAÇÕES

Adalat® retard 10 e 20 é apresentado na forma de comprimidos revestidos com 10 mg em embalagens contendo 30 comprimidos; e comprimidos revestidos com 20 mg de nifedipino, em embalagens contendo 30 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

Adalat® retard 10.....10 mg de nifedipino

Adalat® retard 20.....20 mg de nifedipino

Excipientes: hipromelose, lactose, macrogol, estearato de magnésio, amido, celulose microcristalina, polissorbato 80, óxido de ferro vermelho e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adalat® retard é indicado para o tratamento de:

- Hipertensão arterial.
- Doença arterial coronária. Angina do peito crônica estável (angina de esforço).

O Adalat® retard 10 mg é destinado sobretudo para o tratamento de doenças cardiovasculares mais leves, e em geral aos pacientes que, à margem da gravidade de sua doença, respondem de forma particularmente intensa ao nifedipino. Além disso, o Adalat® retard 10 mg permite iniciar o tratamento de forma gradual e um acurado ajuste na posologia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

➤ Coronariopatia

Observações em 3.668 pacientes de 23 estudos clínicos com duração de tratamento de 14 dias até mais de 3 anos e doses diárias de 10 – 60 mg mostraram eficácia do medicamento em 77% dos casos, em média. Outros estudos em 7.400 pacientes com angina de peito estável apresentaram sucesso terapêutico em 80% dos casos. De forma correspondente, demonstrou-se eficácia bastante satisfatória do nifedipino nos casos de espasmo coronário em 439 pacientes com angina de Prinzmetal (angina variante), com 87% de êxito. O tratamento durou de 30 dias até mais de 5 anos; a dose diária preferida foi de 30 – 40 mg; em casos isolados chegou-se a 80 e até um máximo de 120 mg. No caso da angina de peito instável, o êxito terapêutico foi de 76% e na angina de peito com infarto agudo do miocárdio, de 70%.

➤ Hipertensão



Science for a Better Life

Em vários estudos clínicos com duração entre uma semana e 14 meses adotaram-se na maioria dos casos doses diárias de 30 até 60 mg. A ação terapêutica manifestou-se claramente após aproximadamente uma semana de tratamento e permaneceu inalterada durante todo o período de observação. Globalmente comprovou-se uma queda de pressão sistólica entre 25 e 48 mmHg e de pressão diastólica entre 12 e 33 mmHg - dependendo da pressão arterial inicial e da dose administrada.

Em um estudo randomizado duplo-cego avaliou-se a ação anti-hipertensiva do nifedipino em comparação com placebo em 16 pacientes. O tratamento durou 4 semanas em cada grupo e os resultados constam na tabela abaixo.

	Pressão arterial (posição deitada)	Placebo	nifedipino
mmHg	sistólica	141 ± 9	122 ± 5 p < 0,05
	diastólica	95 ± 4	80 ± 3 p < 0,0025
batimentos/min	frequência cardíaca	75 ± 3	73 ± 4

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

➤ Propriedades farmacodinâmicas

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembranoso de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. O nifedipino age particularmente nas células do miocárdio e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e vasos arteriais periféricos.

No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre, mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente acometidas por estenose. Além disso, o nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa vascular nas artérias coronárias e evita vasoespasmos. O resultado final é o aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e maior suprimento de oxigênio. Paralelamente a isso, o nifedipino reduz a necessidade de oxigênio com a redução da pós-carga (resistência periférica). Em uso prolongado, o nifedipino também pode prevenir o desenvolvimento de novas lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias.

O nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa das arteríolas, diminuindo desta forma a resistência periférica excessiva e, conseqüentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino, pode haver aumento reflexo transitório da frequência cardíaca e, portanto, no débito cardíaco. No entanto, este aumento não é suficiente para compensar a vasodilatação. O nifedipino aumenta também a excreção de sódio e água, tanto no tratamento de curto prazo como no prolongado. O efeito de redução da pressão arterial do nifedipino é particularmente pronunciado em pacientes hipertensos.

➤ Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O nifedipino é absorvido rapidamente e quase completamente após administração oral. A disponibilidade sistêmica de nifedipino administrado oralmente é de 45 – 56%, devido ao efeito de primeira passagem. Atingem-se as concentrações séricas e



Science for a Better Life

plasmáticas máximas em 1,5 a 4,2 h com Adalat® retard 20 mg. A administração com alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

Distribuição

Cerca de 95% do nifedipino estão ligados às proteínas plasmáticas (albumina). A meia-vida de distribuição após administração intravenosa foi determinada como 5 a 6 minutos.

Biotransformação

Após administração oral, o nifedipino é metabolizado na parede intestinal e no fígado, sobretudo por meio de processos oxidativos. Esses metabólitos não apresentam atividade farmacodinâmica.

O nifedipino é excretado na forma de metabólitos, predominantemente através dos rins, e cerca de 5 – 15% através da bile nas fezes. Na urina recuperam-se somente traços da substância intacta (menos de 0,1%).

Eliminação

A meia-vida terminal de eliminação de Adalat® retard é de 6 a 11 horas, devido à absorção retardada. Não há relatos de acúmulo da substância após tratamento prolongado com as doses habituais. Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com disfunções renais comparados com voluntários saudáveis. A meia-vida de eliminação é nitidamente prolongada e reduz-se a depuração total nos casos de disfunção hepática. Poderá ser necessário diminuir as doses se a disfunção for grave (veja item “Advertências e Precauções”).

➤ Dados pré-clínicos de segurança

Os dados pré-clínicos baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses únicas e múltiplas, de genotoxicidade e de potencial carcinogênico não revelam nenhum dano especial a humanos.

➤ Toxicidade reprodutiva

Comprovou-se que o nifedipino produz efeitos teratogênicos em ratos, camundongos e coelhos, incluindo deformidades digitais, malformações das extremidades, fendas palatinas, fendas esternas e malformações das costelas.

As deformidades digitais e as malformações das extremidades são provavelmente resultado do comprometimento do fluxo sanguíneo uterino, mas também se observou entre os animais que haviam recebido nifedipino somente após o término do período organogênico.

A administração de nifedipino foi associada a diversos efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo atrofia fetal (ratos, camundongos e coelhos), placentas pequenas e vilosidades coriônicas pouco desenvolvidas (macacos), mortes embrionárias e fetais (ratos, camundongos e coelhos) e prolongamento da gestação/diminuição da sobrevivência neonatal (ratos; não se avaliou outra espécie). Todas as doses associadas a efeitos teratogênicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais produziram toxicidade materna e eram muitas vezes superiores à dose máxima recomendada aos humanos (veja item “Advertências e Precauções”).

4. CONTRAINDICAÇÕES



Science for a Better Life

Adalat® retard não deve ser utilizado em casos de choque cardiovascular e hipersensibilidade ao nifedipino ou a qualquer dos excipientes. O nifedipino é contraindicado na gravidez antes da 20ª semana de gestação e durante a amamentação (veja item “Advertências e Precauções”). O nifedipino não deve ser usado em associação com a rifampicina, pois, devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir níveis plasmáticos eficazes (veja item “Interações medicamentosas”).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Pacientes com níveis de pressão arterial muito baixos (hipotensão grave com pressão sistólica inferior a 90 mmHg), insuficiência cardíaca manifesta ou com estenose aórtica grave necessitam de cuidados adicionais.

Não há dados de estudos adequadamente controlados sobre a segurança e eficácia deste medicamento em mulheres grávidas (veja itens “Gravidez” e “Lactação”).

Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja item “Características farmacológicas subitem Dados pré-clínicos de segurança”) após administração do medicamento durante e após o período organogenético.

De acordo com os dados clínicos, não se identificou nenhum risco pré-natal específico, embora haja relatos de aumento de asfixia perinatal e partos por cesárea, assim como prematuros e retardo do crescimento intrauterino. Não está claro se estes relatos são devidos à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

As informações disponíveis são insuficientes para descartar possíveis efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige uma avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se nenhuma das outras opções de tratamento for indicada ou se elas foram ineficazes.

Deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial, inclusive ao se administrar o nifedipino com sulfato de magnésio por via intravenosa, pela possibilidade de uma queda excessiva da pressão arterial, que poderá ser prejudicial à mãe e ao feto.

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário reduzir a dose.

O nifedipino é metabolizado pelo sistema citocromo P450 3A4. Os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item “Interações medicamentosas”).

Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 e podem aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino são, por exemplo:

- antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina),
- inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir),
- antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol),
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- ácido valproico,
- cimetidina.

Na coadministração com algum desses fármacos deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino.



Science for a Better Life

Como este medicamento contém lactose em sua formulação, os pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase Lapp ou má absorção de glicose e galactose não devem tomar este medicamento. Para verificar o uso em Populações Especiais vide item “Posologia e Modo de usar”.

➤ **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas** Reações à droga, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Isso pode ocorrer sobretudo no início do tratamento, na mudança de medicação ou sob ingestão alcoólica simultânea.

➤ **Gravidez**

O nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez (veja item “Contraindicações”). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Sua administração em animais foi associada a efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogênicos (veja item “Características farmacológicas subitem Dados pré-clínicos de segurança”).

Categoria C - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

➤ **Fertilização in vitro**

Em casos isolados de fertilização in vitro, o uso de antagonistas do cálcio como o nifedipino foi associado a alterações bioquímicas reversíveis do núcleo do espermatozoide, que podem resultar em disfunção espermática. Nos homens que, repetidamente, não têm sucesso em gerar uma criança por fertilização in vitro, e quando não há outras causas que justifiquem o insucesso, o nifedipino deve ser considerado como possível causa da falha.

➤ **Lactação**

O nifedipino é eliminado no leite materno. Como não há experiência dos seus efeitos sobre o lactente, a amamentação deverá ser suspensa se o tratamento com o nifedipino se tornar necessário.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que alteram o nifedipino

O nifedipino é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4, localizado tanto na mucosa intestinal quanto no fígado. Fármacos conhecidos por inibir ou induzir esse sistema enzimático podem, portanto, alterar o efeito de primeira passagem (após a administração oral) ou a depuração do nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

Deve-se considerar a extensão e a duração das interações quando se administrar nifedipino junto com os seguintes fármacos:

rifampicina

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrado simultaneamente com rifampicina, a biodisponibilidade do



Science for a Better Life

nifedipino é reduzida e, portanto, sua eficácia diminui. O uso de nifedipino em associação com a rifampicina é, portanto, contraindicado (veja item “Contraindicações”).

Na coadministração de alguns dos seguintes inibidores leves a moderados do sistema citocromo P450 3A4 deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino (veja item “Posologia e Modo de usar”).

Antibióticos macrolídeos (p. ex. eritromicina)

Não há estudos de interação entre o nifedipino e os antibióticos macrolídeos. Sabe-se que alguns antibióticos macrolídeos inibem o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

Apesar da semelhança estrutural com o grupo dos antibióticos macrolídeos, a azitromicina não inibe o CYP 3A4.

Inibidores da protease anti-HIV (p. ex. ritonavir)

Ainda não há estudo clínico sobre a possível interação farmacológica entre o nifedipino e alguns inibidores da protease anti-HIV. Sabe-se que os fármacos deste grupo inibem o sistema citocromo P450 3A4. Além disso, comprovou-se que esses fármacos inibem in vitro o metabolismo do nifedipino, mediado por CYP 3A4. Se forem administrados junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento significativo das concentrações plasmáticas deste devido à redução do metabolismo de primeira passagem e à redução na eliminação (veja item “Advertências e Precauções”).

Antimicóticos azólicos (p. ex. cetoconazol)

Ainda não há estudos formais de interação sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e alguns antimicóticos azólicos. Sabe-se que esse grupo de fármacos inibe o sistema citocromo P450 3A4. Se administrados por via oral junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento substancial na biodisponibilidade sistêmica deste último, por diminuição do metabolismo de primeira passagem (veja item “Advertências e Precauções”).

fluoxetina

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e fluoxetina. Sabe-se que a fluoxetina inibe in vitro o metabolismo de nifedipino mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).

nefazodona

Ainda não há estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e nefazodona. Sabe-se que a nefazodona inibe o metabolismo de outros fármacos mediado pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na coadministração de ambos os fármacos (veja item “Advertências e Precauções”).



Science for a Better Life

quinupristina/dalfopristina

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino (veja item “Advertências e Precauções”).

ácido valproico

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valproico. Sabe-se que o ácido valproico aumenta, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino; portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia (veja item “Advertências e Precauções”).

cimetidina

A cimetidina inibe o citocromo P450 3A4, elevando as concentrações plasmáticas de nifedipino, e pode potencializar seu efeito anti-hipertensivo (veja item “Advertências e Precauções”).

Outros estudos

cisaprida

A administração simultânea de cisaprida e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino.

Fármacos antiepilépticos indutores do sistema citocromo P450 3A4, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital

A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, ela deverá ser reduzida ao se suspender o tratamento com a fenitoína.

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e carbamazepina ou fenobarbital. Esses dois últimos reduzem por indução enzimática as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura similar, o nimodipino, portanto não se pode descartar uma queda nas concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia.

Efeitos de nifedipino sobre outros fármacos

Fármacos anti-hipertensivos

O nifedipino pode acentuar o efeito redutor da pressão arterial de outros anti-hipertensivos administrados concomitantemente, como:

- diuréticos,
- beta-bloqueadores,
- inibidores da ECA,
- antagonistas do receptor de angiotensina (AT-1),
- outros antagonistas de cálcio,
- bloqueadores alfa-adrenérgicos,



Science for a Better Life

- inibidores da PDE5,
- alfa-metildopa.

Ao se administrar nifedipino simultaneamente com beta-bloqueadores, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente, pois em casos isolados observou-se um agravamento da insuficiência cardíaca.

digoxina

A administração simultânea de nifedipino e digoxina pode reduzir a depuração desta última e aumentar suas concentrações plasmáticas. Portanto, deve-se monitorar com cautela os sintomas de intoxicação por digoxina e, se necessário, diminuir a dose do glicosídeo, levando-se em consideração a concentração plasmática da digoxina.

quinidina

Ao se administrar simultaneamente nifedipino e quinidina, as concentrações plasmáticas desta diminuem. Quando se suspende o nifedipino, observa-se em alguns pacientes um aumento significativo das concentrações plasmáticas de quinidina. Por esse motivo, sempre que se adicionar ou suspender o nifedipino, recomenda-se monitorar as concentrações plasmáticas de quinidina e, se necessário, ajustar sua dose. Alguns autores relatam um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino após a coadministração de ambos os medicamentos, enquanto outros não observaram nenhuma modificação na farmacocinética de nifedipino.

Portanto, deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial ao adicionar quinidina ao tratamento com nifedipino. Se necessário, deve-se reduzir a dose de nifedipino.

tacrolimo

Sabe-se que o tacrolimo é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4. Os dados recém-publicados indicam que às vezes é necessário reduzir a dose de tacrolimo quando é administrado junto com nifedipino. Ao coadministrar ambos os fármacos, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo e, se preciso, considerar a redução de sua dose.

➤ Interações fármaco-alimentos

Suco de toronja (grapefruit): inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de suco de toronja e nifedipino resulta em concentrações plasmáticas elevadas e prolonga a ação do nifedipino devido à redução no metabolismo de primeira passagem ou redução da depuração. Como consequência, o efeito hipotensor pode aumentar. Após a ingestão regular de suco de toronja, esse efeito pode permanecer por até três dias após a última ingestão. Portanto, evitar a ingestão de toronja/suco de toronja durante o tratamento com nifedipino (veja item “Posologia e Modo de usar”).

➤ Outras Formas de Interação



Science for a Better Life

O nifedipino pode causar um falso aumento dos valores de ácido vanililmandélico urinário determinados espectrofotometricamente. Contudo, as determinações feitas por HPLC não são afetadas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

A substância ativa de Adalat[®] retard é altamente sensível à luz. Por esse motivo, os comprimidos não devem ser partidos para não perderem a proteção contra luz conferida pelo revestimento. Os comprimidos devem ser protegidos da umidade e da luz, e só deverão ser retirados da embalagem imediatamente antes da sua administração. Conservar em temperatura ambiente, entre 15°C e 30°C. Este medicamento tem validade de 24 meses a partir da data de sua fabricação.

“Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.”

“Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.”

➤ Características organolépticas

Adalat[®] retard é um comprimido de liberação modificada, redondo a convexo de cor rosa acinzentado que não tem cheiro característico.

“Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.”

“Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.”

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de Adalat[®] retard deve ser deglutido inteiro via oral, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Evitar suco de toronja (ou grapefruit) (veja item “Interações fármaco-alimentos”).

Sempre que possível, o tratamento deve ser individualizado de acordo com a gravidade da doença e a resposta do paciente.

Dependendo do quadro clínico em cada caso, a dose deve ser introduzida gradualmente.

Adalat[®] retard 10 mg é particularmente adequado para titulação da dose, sobretudo para pacientes hipertensos com doença cerebrovascular grave e para pacientes que, por seu baixo peso corpóreo ou por múltiplas terapias com fármacos anti-hipertensivos, sejam mais propensos a apresentar reação adversa ao nifedipino. Além disso, pacientes com reações adversas decorrentes do tratamento com nifedipino, que demandem ajuste de dose, devem ser estabilizados individualmente com Adalat[®] retard 10 mg.

Salvo prescrição médica em contrário, recomendam-se a adultos as seguintes doses:

1. Doença arterial coronária:

Angina do peito crônica estável (angina de esforço)

1 comprimido de Adalat[®] retard 10 mg, 2 x por dia (2 x 10 mg/dia)

1 comprimido de Adalat[®] retard 20 mg, 2 x por dia (2 x 20 mg/dia)

Se não houver resultado terapêutico adequado após 14 dias de tratamento com Adalat[®] retard deve-se mudar para a formulação de liberação imediata de Adalat[®] cápsulas.



Science for a Better Life

Caso necessário, a dose pode ser aumentada até o máximo de 60 mg por dia.

2. Hipertensão:

1 comprimido de Adalat® retard 10 mg, 2 x por dia (2 x 10 mg/dia)

1 comprimido de Adalat® retard 20 mg, 2 x por dia (2 x 20 mg/dia)

Caso necessário, a dose pode ser aumentada até o máximo de 60 mg por dia.

O intervalo recomendado entre as administrações de Adalat® retard é de 12 h e não deve ser inferior a 4 h.

Na coadministração com inibidores ou indutores de CYP 3A4 pode caber a recomendação de adaptar a dose de nifedipino ou de não usá-lo (veja item “Interações medicamentosas”).

➤ Duração do tratamento

O médico determinará a duração do tratamento.

Em decorrência de sua pronunciada ação anti-iscêmica e anti-hipertensiva, Adalat® retard deve ser retirado gradualmente, particularmente quando forem empregadas doses mais elevadas.

➤ Informações adicionais para populações especiais

- Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de Adalat® retard não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.

- Idosos

A farmacocinética de Adalat® retard é alterada em pacientes idosos. Assim, é necessária uma menor dose de manutenção quando comparado a pacientes mais jovens.

- Pacientes com disfunção hepática

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário reduzir a dose.

- Pacientes com disfunção renal

Baseando-se em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de doses em pacientes com problemas no rim (veja item “Propriedades farmacocinéticas”).

“Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.”

9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem abaixo as reações adversas ao fármaco, relatadas nos estudos clínicos de nifedipino controlados por placebo, classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de pesquisa clínica: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; dados de 22/02/2006 e estudo ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840).

As reações adversas “comuns” foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaleia (3,9%).



Science for a Better Life

As frequências das reações adversas relatadas com medicamentos contendo nifedipino estão resumidas na tabela a seguir. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências foram definidas como: comuns ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomuns ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) e raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como “desconhecida”.

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Reação comum	Reação incomum	Reação rara	Reação com frequência desconhecida
Distúrbio no sistema sanguíneo e linfático				Agranulocitose Leucopenia
Distúrbio do sistema imunológico		Reação alérgica Edema alérgico / angioedema (incluindo edema de laringe*)	Prurido Urticária Exantema	Reação anafilática / anafilactóide
Distúrbios psiquiátricos		Reações de ansiedade Distúrbios do sono		
Distúrbios de metabolismo e nutrição				Hiperglicemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestesia Sonolência
Distúrbios oculares		Alterações visuais		Dor nos olhos
Distúrbios cardíacos		Taquicardia Palpitação		Dor no peito (Angina pectoris)
Distúrbios vasculares	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Distúrbios, respiratórios, torácicos e mediastínicos		Epistaxe Congestão nasal		Dispneia
Distúrbios gastrointestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrointestinal Náusea Dispepsia	Hiperplasia gengival	Vômito Doença do Refluxo Gastroesofágico



Science for a Better Life

		Flatulência Secura bucal		
Distúrbios hepatobiliares		Aumento transitório de enzimas hepáticas		Icterícia
Lesões da pele e do tecido subcutâneo		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica por fotosensibilidade Púrpura palpável
Distúrbios músculo- esquelético e do tecido conjuntivo		Cãibras musculares Tumefação articular		Artralgia Mialgia
Distúrbios renais e urinários		Poliúria Disúria		
Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas		Disfunção erétil		
Distúrbios gerais e no local da administração	Sensação de mal estar	Dor inespecífica Calafrios		

* pode resultar em complicação potencialmente fatal.

Nos pacientes em diálise, com hipertensão maligna e hipovolemia, pode ocorrer queda significativa da pressão arterial decorrente da vasodilatação.

“Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.”

10. SUPERDOSE

Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por nifedipino: alterações da consciência até coma, hipotensão, taquicardia, bradicardia ou arritmias, hiperglicemia, acidose metabólica, hipóxia e choque cardiogênico com edema pulmonar. No tratamento, a eliminação da droga e o restabelecimento das condições cardiovasculares são prioritários.

No caso de ingestão oral, indica-se lavagem gástrica com ou sem irrigação do intestino delgado.

Particularmente nos casos de intoxicação com formulações de liberação lenta, como a de Adalat® retard, a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não se aplica aqui, uma vez que o nifedipino não é dialisável; contudo, a plasmaférese é



Science for a Better Life

aconselhável (alta ligação às proteínas plasmáticas e volume de distribuição relativamente baixo).

Alterações da frequência cardíaca (bradicardia) podem ser tratadas sintomaticamente com beta-simpatomiméticos e, nos casos em que tais arritmias envolvam risco para a vida, é aconselhável o uso temporário de marca-passo.

A hipotensão resultante do choque cardiogênico e da vasodilatação arterial pode ser tratada com cálcio, 10 ml a 20 ml de solução de gluconato de cálcio a 10%, i.v., administrado lentamente e repetido, se preciso. Como resultado, os níveis séricos de cálcio podem atingir os limites superiores da faixa normal ou mesmo mostrarem-se ligeiramente elevados. Se a elevação da pressão sanguínea com a administração de cálcio for insuficiente, podem ser administradas drogas vasoconstritoras simpatomiméticas (dopamina ou noradrenalina). As doses dessas drogas são determinadas pelo efeito obtido.

A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita considerando a sobrecarga cardíaca.

“Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.”

MS - 1.7056.0052

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura
CRF-SP nº 16532

Fabricado por:

Bayer Pharma AG
Leverkusen - Alemanha.

Importado por:

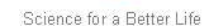
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 – Socorro
04779-900 - São Paulo - SP
C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0114-CCDS22





Histórico de Alteração da Bula

[illegible]