

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Adalat®

nifedipino

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

USO ADULTO - USO ORAL

Frasco com 30, 60 ou 90 cápsulas gelatinosas de liberação rápida de 10 mg.

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula contém 10 mg de nifedipino.

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

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Adalat® contém a substância ativa nifedipino. O nifedipino pertence a um grupo de substâncias conhecidas como antagonistas do cálcio. Sua atividade mais importante é dilatar os vasos sanguíneos, diminuindo a resistência à passagem do sangue. Assim, o sangue corre mais livre pelas veias e artérias, e isso faz diminuir a pressão. O tratamento da pressão alta diminui o risco de ocorrerem complicações no coração, no cérebro e nos vasos sanguíneos. O nifedipino serve também para tratar a dor no peito, conhecida como angina do peito da doença coronária, porque essa substância ativa faz com que chegue mais sangue ao coração.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

Adalat® é indicado para o tratamento da pressão alta, da crise aguda de pressão alta e da doença coronária.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRA-INDICAÇÕES

Adalat® não deve ser usado nas situações abaixo:

- Alergia ao nifedipino ou a qualquer dos outros ingredientes do medicamento.
Caso haja dúvida com relação a ter tido ou não qualquer alergia devida ao nifedipino, consulte seu médico.
- Em caso de choque de origem cardíaca.
- Paciente fazendo uso do antibiótico rifampicina, que é um medicamento que combate infecções.
- Se sofrer de angina do peito instável ou se sofreu infarto agudo do miocárdio, nas últimas quatro semanas.
- Antes da 20ª semana de gravidez e na amamentação, exceto sob orientação médica. Informe ao seu médico caso ocorra gravidez ou início de amamentação durante o uso deste medicamento.

ESTE MEDICAMENTO É CONTRA-INDICADO PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES.

ADVERTÊNCIAS

Adalat® deve ser usado com precaução nos seguintes casos:

- em pacientes que sofrem de pressão muito baixa ou de mau funcionamento do coração, chamada de insuficiência cardíaca, ou pessoas que tenham estreitamento da artéria aorta, conhecido como estenose aórtica grave;
- em pacientes que observarem um agravamento da angina do peito, em especial no início do tratamento, devem informar o seu médico imediatamente;
- em pacientes com hipertensão essencial ou angina do peito estável quando nenhum outro tratamento for adequado;
- doença do fígado, pois neste caso poderá ser necessário reduzir a dose do medicamento;

- no caso de mulheres grávidas, há necessidade de precaução se o nifedipino for administrado com sulfato de magnésio por via endovenosa.

PRECAUÇÕES

Nota: O nifedipino pode ser a causa de insucesso na fertilização artificial em homens que estejam tomando o medicamento e não apresentem outras causas que justifiquem esse insucesso.

Dirigir veículos e trabalhar com máquinas: reações à droga, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir veículos ou de controlar máquinas. Isso pode ocorrer, sobretudo no início do tratamento, na mudança de medicação ou sob ingestão alcoólica simultânea.

INFORME AO MÉDICO O APARECIMENTO DE REAÇÕES INDESEJÁVEIS, SE VOCÊ ESTIVER UTILIZANDO OU SE UTILIZOU RECENTEMENTE OUTROS MEDICAMENTOS, INCLUSIVE MEDICAMENTOS SEM RECEITA MÉDICA.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que podem ter seu efeito alterado se tomados com nifedipino:

outros medicamentos para o tratamento da pressão alta, como diuréticos, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, antagonistas do receptor AT-1, outros antagonistas de cálcio, bloqueadores alfa-adrenérgicos, inibidores da PDE5 e alfa-metildopa, podem ter o seu efeito aumentado; betabloqueadores, usados para tratar a pressão alta e algumas doenças do coração, podem provocar queda muito forte da pressão e piorar o funcionamento do coração; digoxina, usada para tratar doenças do coração, pode ter seu efeito aumentado; quinidina, usada para o tratamento das alterações das batidas do coração: pode ser necessário ajustar sua dose ao se iniciar ou terminar o tratamento com nifedipino; tacrolimo, usado em doentes transplantados: junto com nifedipino poderá ser necessário reduzir a dose de tacrolimo.

Medicamentos que alteram o efeito do nifedipino se tomados juntos:

- Os seguintes medicamentos reduzem o efeito de nifedipino:
rifampicina (antibiótico): não se pode usar junto com nifedipino, pois reduz o efeito deste;
fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (antiepilépticos): reduzem a eficácia de nifedipino;
- Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito de nifedipino:
antibióticos macrolídeos, p. ex. eritromicina;
inibidores da protease anti-HIV ou antivirais usados para o tratamento de AIDS, p. ex. ritonavir;
antifúngicos azólicos, p. ex. cetoconazol;
antidepressivos como fluoxetina e nefazodona;
quinupristina/dalfopristina (antibióticos);
ácido valpróico (antiepiléptico);
cimetidina (para o tratamento de úlceras do estômago ou do intestino);
cisaprida (para o tratamento de certas doenças do estômago e do intestino).

Interação com alimentos: não se deve tomar suco de toronja, conhecida também como *grapefruit*, enquanto estiver em tratamento com nifedipino, pois poderá ocorrer uma queda maior da pressão.

NÃO USE MEDICAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO. PODE SER PERIGOSO PARA A SUA SAÚDE.

COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Aspecto físico: Adalat® é uma cápsula gelatinosa mole, alongada, de cor laranja.

Características organolépticas: Adalat® cápsulas não tem cheiro.

DOSAGEM

Geralmente o médico receita 1 cápsula de Adalat® três vezes por dia para o tratamento da pressão alta e da doença coronária. Na crise aguda de pressão alta a dose recomendada é de 1 cápsula em dose única.

COMO USAR

A cápsula deve ser engolida com um pouco de líquido, podendo ser tomada com uma refeição ou não.

Adalat® destina-se a tratamentos prolongados. O seu médico lhe dirá durante quanto tempo você deverá tomar Adalat®.

Se você se esqueceu de tomar uma ou mais doses, não tome outra dose para compensar a dose esquecida. Aguarde até o momento da próxima dose e continue normalmente o tratamento. Deve-se observar um intervalo de pelo menos 2 horas entre as tomadas.

Fale com o seu médico se tiver impressão de que Adalat® é demasiado forte ou demasiado fraco. Não tome mais cápsulas do que aquelas que o médico receitou.

SIGA A ORIENTAÇÃO DE SEU MÉDICO, RESPEITANDO SEMPRE OS HORÁRIOS, AS DOSES E A DURAÇÃO DO TRATAMENTO.

NÃO INTERROMPA O TRATAMENTO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO.

NÃO USE MEDICAMENTO COM PRAZO DE VALIDADE VENCIDO. ANTES DE USAR, OBSERVE O ASPECTO DO MEDICAMENTO.

QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR?

Como qualquer medicamento, nifedipino pode provocar efeitos indesejáveis, como os seguintes:

Efeitos mais freqüentes: dor de cabeça, inchaço, dilatação dos vasos sanguíneos, prisão de ventre e mal-estar geral.

Efeitos pouco freqüentes: reação alérgica, reação alérgica com inchaço na língua e na garganta, podendo dificultar a respiração (angioedema), ansiedade, alterações do sono, vertigem, enxaqueca, tontura, tremor, alterações da visão, aceleração ou palpitações das batidas do coração, pressão muito baixa, síncope, sangramento no nariz, congestão nasal, dor de barriga, náusea, indisposição do estômago, gases intestinais, secura na boca, alterações nos exames de sangue que avaliam a função do fígado, vermelhidão inflamatória da pele, câimbras, dores e alterações nas articulações, urina excessiva, dificuldade ou dor ao urinar, dificuldade na ereção do pênis, dores em geral e calafrios.

Efeitos raros: coceira, urticária, aparecimento de lesões ou vermelhidão da pele, sensação anormal como queimação, espetadelas, cócegas ou formigamento, comprometimento da sensibilidade chegando quase à anestesia, alterações e inflamações das gengivas.

Outros efeitos muito raros: reação alérgica grave, com risco de vida, em que há dificuldade para respirar, e reações na pele (choque anafilático) e vômito.

O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA GRANDE QUANTIDADE DESTES MEDICAMENTOS DE UMA SÓ VEZ?

Se alguém se intoxicar com uma dose excessiva de nifedipino, poderá apresentar os seguintes sintomas: perturbações da consciência, podendo entrar em coma, queda da pressão, alteração dos batimentos do coração, aumento do açúcar no sangue, desequilíbrio metabólico, falta de oxigênio no organismo, choque causado pelo mau funcionamento do coração e acúmulo de líquido nos pulmões. O tratamento deverá ser feito no hospital. No caso de superdose, contate seu médico ou o hospital mais próximo. Se possível, leve a embalagem com as cápsulas ao hospital.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

As cápsulas devem ser conservadas na embalagem original, dentro do frasco, em temperatura ambiente, entre 15° e 30° C. As cápsulas devem ser protegidas da luz e da umidade, portanto só devem ser retiradas do frasco na hora de tomar.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

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 condutância, 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, conseqüentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino pode haver aumento reflexo transitório da freqüência 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 imediatamente e quase completamente após administração oral. A disponibilidade sistêmica de nifedipino de administração oral 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.

Distribuição

O nifedipino liga-se em 95% às proteínas plasmáticas (albumina). A meia-vida de distribuição após administração intravenosa varia de 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 biliar 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 se a disfunção for grave.

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 organogênico.

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 "Gravidez e Lactação").

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 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	freqüência cardíaca	75 ± 3	73 ± 4

INDICAÇÕES

• 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 estável crônica 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 estável crônica se nenhum outro tratamento for apropriado.

CONTRA-INDICAÇÕES

Conhecida hipersensibilidade ao nifedipino ou a qualquer dos excipientes, choque cardiovascular e em associação com a rifampicina, pois, devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir níveis plasmáticos eficazes (veja “Interações Medicamentosas”).

O nifedipino não deve ser usado na gravidez até a 20ª semana e na amamentação.

O nifedipino em cápsulas de liberação rápida é contra-indicado em angina do peito instável e nas quatro semanas iniciais após infarto agudo do miocárdio.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Via oral. A cápsula de Adalat® deve ser deglutida inteira, 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 “Interações Fármaco- Alimentos”).

A substância ativa de Adalat® é sensível à luz. As cápsulas devem ser mantidas dentro da embalagem, protegidas da umidade e da luz, e só deverão ser retiradas do frasco imediatamente antes da sua administração.

Conservar em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C.

POSOLOGIA

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. Em pacientes com disfunção hepática, deve-se fazer monitoração cuidadosa; em casos graves pode haver necessidade de redução da dose.

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

1. Doença arterial coronária:

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

Angina vasoespástica (de Prinzmetal ou variante): 1 cápsula de Adalat®, 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®, 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® 10 mg como dose única

Em caso de diagnóstico confirmado de urgência hipertensiva (sem acometimento de órgão-alvo): 1 cápsula de Adalat® 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 30 minutos. Se os intervalos forem muito curtos e/ou as doses maiores, pode ocorrer hipotensão grave.

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

Duração do tratamento

O médico determinará a duração do tratamento.

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

ADVERTÊNCIAS

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 rápida 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 rápida 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 “Gravidez e Lactação”). Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja “Dados Pré-Clínicos de Segurança”) após administração do medicamento durante ou após o período organogênético.

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 a 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 se considerará 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 a mãe e o feto.

Deve-se efetuar monitoração cuidadosa 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 “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),
- inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir),
- antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol),
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- ácido valpróico,
- cimetidina.

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

A eficácia deste medicamento depende da capacidade funcional do paciente.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Gravidez

O nifedipino é contra-indicado antes da 20ª semana de gravidez (veja “Contra-Indicações”). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Sua administração em animais foi associada a efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogênicos (veja “Dados pré-clínicos de Segurança”).

Fertilidade

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 espermatozóide, 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.

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Vide Posologia e Advertências e Precauções.

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. Drogas conhecidas 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 “Advertências e Precauções”).

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

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrada 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, contra-indicado (veja “Contra-Indicações”).

Na co-administração 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 “Posologia”).

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 pela isoenzima 3A4 do citocromo P450. Portanto não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja “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 ao metabolismo de primeira passagem e à redução na eliminação (veja “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 “Advertências e Precauções”).

fluoxetina

Não há ainda estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e fluoxetina. Sabe-se que a fluoxetina inibe *in vitro* o metabolismo de nifedipino pelo citocromo CYP3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na co-administração de ambos os fármacos (veja “Advertências e Precauções”).

nefazodona

Não há ainda estudos clínicos sobre a possível interação farmacológica entre nifedipino e nefazodona. Sabe-se que a nefazodona inibe o metabolismo de outros fármacos pelo citocromo CYP3A4. Portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino na co-administração de ambos os fármacos (veja “Advertências e Precauções”).

quinupristina/dalfopristina

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

ácido valpróico

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valpróico. Sabe-se que o ácido valpróico aumenta por inibição enzimática as concentrações plasmáticas de um antagonista 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 “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 “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 co-administração 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 for aumentada durante a co-administração 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 antagonista 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 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 uma deterioração 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 co-administração 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. Quando co-administrar 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 devidas à redução no metabolismo de primeira passagem. 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 durante o tratamento com nifedipino (veja "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.

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 controlar máquinas. Isso pode ocorrer sobretudo no início do tratamento, na mudança de medicação ou sob ingestão alcoólica simultânea.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

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 “freqüentes” foram observadas com freqüência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaléia (3,9%).

As reações adversas relatadas após a comercialização (dados de 31/03/2006) estão impressas em *itálico e negrito*.

Descrição clínica	Freqüente $\geq 1\%$ a $<10\%$	Pouco freqüente $>0,1\%$ a $<1\%$	Rara $>0,01\%$ a $<0,1\%$	Muito rara $<0,01\%$
Distúrbios do sistema imunológico				
Reações de hipersensibilidade aguda		Reação alérgica Edema alérgico/ Angioedema (incl. edema de laringe*)	Prurido Urticária Exantema	Reação anafilática/ anafilactóide
Distúrbios psiquiátricos				
Alterações do comportamento e do sono		Reações de ansiedade Transtornos do sono		
Distúrbios do sistema nervoso				
Sintomas cerebrovasculares inespecíficos	Cefaléia	Vertigem Enxaqueca		
Sintomas neurológicos inespecíficos		Tontura Tremor		
Alteração inespecífica da percepção periférica			Parestesia/ disestesia	
Distúrbios oculares				
Distúrbios oculares inespecíficos		Alterações visuais		
Distúrbios cardíacos				
Arritmias inespecíficas		Taquicardia Palpitações		
Distúrbios vasculares				
Sintomas vasculares inespecíficos	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos				
Sintomas das vias respiratórias superiores		Epistaxe Congestão nasal		Dispnéia
Distúrbios gastrintestinais				
Sintomas gastrintestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea Dispepsia Flatulência Secura bucal	Hiperplasia gengival	Vômito
Distúrbios hepatobiliares				
Reações hepáticas leves a moderadas		Aumento transitório de enzimas hepáticas		
Lesões da pele e do tecido subcutâneo				
Reações cutâneas inespecíficas		Eritema		

Distúrbios músculo-esqueléticos, ósseos e do tecido conjuntivo				
Alterações inespecíficas de articulações e músculos		Câimbras musculares Tumefação articular		
Distúrbios nefrourológicos				
Distúrbios urinários		Poliúria Disúria		
Distúrbios do sistema reprodutivo e glândulas mamárias				
Disfunção sexual		Disfunção erétil		
Distúrbios gerais e no local de administração				
Sensação geral de mal-estar	Sensação de mal-estar	Dor inespecífica Calafrios		

* pode resultar em complicação potencialmente fatal.

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.

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 β -simpatomiméticos; nos casos em que tais arritmias envolvam risco de 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, EV, 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.

ARMAZENAGEM

Conservar as cápsulas na sua embalagem original, em temperatura, entre 15° e 30°C. Proteger da luz e da umidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, datas de fabricação e validade: vide cartucho

CCDS 23