

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Adalat® Retard

nifedipino

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

USO ADULTO

Uso Oral

Adalat® retard 10 e 20 são formulados em comprimidos revestidos com 10 mg e 20 mg de nifedipino, apresentados em embalagens com 20, 30 ou 60 comprimidos. A concentração de 20 mg também é apresentada em embalagem com 40 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:

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

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

Componentes inertes: hipromelose, lactose, polietilenoglicol, estearato de magnésio, amido, celulose microcristalina, polissorbato, óxido de ferro e dióxido de titânio.

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Adalat® retard 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® retard é indicado para o tratamento da pressão alta e da doença coronária.

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRA-INDICAÇÕES

Adalat® retard 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.

· 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® retard deve ser usado com precaução nos seguintes casos:

· Pacientes que sofrem de pressão muito baixa ou de mau funcionamento do coração, o que os médicos chamam de insuficiência cardíaca, ou pessoas que tenham estreitamento da artéria aorta, conhecido pelos médicos como estenose aórtica grave.

· Doença no fígado, pois neste caso poderá ser necessário reduzir a dose do medicamento.

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.
INFORME O SEU MÉDICO 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® retard é um comprimido redondo de cor rosa acinzentado.

Características organolépticas: Adalat® retard comprimidos não tem cheiro.

DOSAGEM

Geralmente o médico receita 2 comprimidos de Adalat® retard por dia.

COMO USAR

Os comprimidos devem ser tomados com um intervalo de 12 horas, não devendo esse intervalo ser menor que 4 horas. O comprimido deve ser engolido com um pouco de líquido, podendo ser tomado com uma refeição ou não.

ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

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

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.

Fale com o seu médico se tiver impressão de que Adalat® retard é demasiado forte ou demasiado fraco. Não tome mais comprimidos do que aqueles 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.

VERIFIQUE SEMPRE O PRAZO DE VALIDADE INDICADO NA EMBALAGEM DE ADALAT® RETARD.

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, Adalat® retard 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 DESTE MEDICAMENTO 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 os comprimidos ao hospital.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Os comprimidos devem ser conservados na embalagem original, dentro da cartela, em temperatura ambiente, entre 15° e 30° C. Os comprimidos devem ser protegidos da luz e da umidade, portanto só devem ser retirados da cartela na hora de tomar.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

III) 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 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 imediata 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 1,5 a 4,2 h com Adalat® retard 20 mg. 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 de Adalat® retard é de 6 a 11 horas, por causa da 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 sadios. 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	<u>Nifedipino</u>
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

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

O nifedipino 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 nifedipino retard 10 mg permite iniciar o tratamento de forma gradual e um acurado ajuste na posologia.

CONTRA-INDICAÇÕES

Choque cardiovascular e hipersensibilidade ao nifedipino ou a qualquer dos excipientes. Antes da 20ª semana de gravidez e na amamentação (veja "Gravidez e Lactação"). 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 "Interações Medicamentosas").

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Via oral. O comprimido de Adalat® retard deve ser deglutido inteiro, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Evitar suco de toronja ou *grapefruit* (veja "Interações Fármaco-Alimentos").

A substância ativa de Adalat® retard é 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 mantidos dentro da embalagem, protegidos da umidade e da luz, e só deverão ser retirados da embalagem de alumínio (blister) 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.

Adalat® retard 10 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 drogas anti-hipertensivas, sejam mais propensos a apresentar reação excessiva 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.

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.

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 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® retard 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.

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 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 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.

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.

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 o 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 gingival	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.

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

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 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 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 os comprimidos na sua embalagem original, em temperatura ambiente, entre 15° e 30°C.
Proteger da luz e da umidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, datas de fabricação e validade: vide cartucho.

CCDS 21