

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Adalat® Oros

nifedipino

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

USO ADULTO

USO ORAL

Adalat® Oros é apresentado na forma de comprimidos de liberação prolongada com 20, 30 e 60 mg de nifedipino, em embalagens contendo 10, 15 ou 30 comprimidos.

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

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

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Adalat® Oros 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.

O comprimido de Adalat® Oros tem ação duradoura, por isso basta tomar um comprimido ao dia para garantir 24 horas de atividade.

POR QUE ESTE MEDICAMENTO FOI INDICADO?

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

QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

CONTRA-INDICAÇÕES

Adalat® Oros 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® Oros 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, que é conhecido pelos médicos como estenose aórtica grave.
- Prisão de ventre grave, pois podem ocorrer problemas para eliminar o comprimido vazio de Adalat® Oros nas fezes. Muito raramente podem formar-se bezoares (acúmulo de material não deformável) que necessitem de cirurgia.
- Uso da bolsa de Kock, que é uma bolsa para a coleta de fezes, usada após determinadas operações na barriga.
- Doença do fígado, pois neste caso poderá ser necessário reduzir a dose do medicamento.
- Necessidade de fazer algum exame de raio-X com contraste de bário, pois o Adalat® Oros pode provocar uma interpretação errada do exame.

PRECAUÇÕES

Nota: o nifedipino pode ser a causa de insucesso na fertilização artificial em homens que estão tomando o medicamento e não apresentam 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 AO 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 Adalat® Oros:

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 Adalat® Oros; tacrolimo, usado em doentes transplantados: junto com Adalat® Oros poderá ser necessário reduzir a dose de tacrolimo.

Medicamentos que alteram o efeito do Adalat® Oros se tomados juntos:

- Os seguintes medicamentos reduzem o efeito de Adalat® Oros: rifampicina (antibiótico): não se pode usar junto com Adalat® Oros, pois reduz o efeito deste; fenitoína, carbamazepina, fenobarbital (antiepilépticos): reduzem a eficácia de Adalat® Oros;
- Os seguintes medicamentos podem aumentar o efeito de Adalat® Oros: 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 Adalat® Oros, 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® Oros é um comprimido redondo de cor rosa acinzentado, com um pequeno orifício em um dos lados.

CARACTERÍSTICAS ORGANOLÉPTICAS

Adalat® Oros comprimidos não tem cheiro.

DOSAGEM

A dose recomendada por via oral é de um comprimido por dia.

COMO USAR

O comprimido deve ser engolido com um pouco de líquido, podendo ser tomado com uma refeição ou não.

ESTE MEDICAMENTO NÃO PODE SER PARTIDO OU MASTIGADO.

Nota importante: as características técnicas do comprimido de Adalat® Oros permitem a liberação lenta da substância ativa no organismo, o que garante a ação durante 24 horas. Uma vez concluído este processo, o comprimido vazio é eliminado pelo organismo através das fezes.

Adalat® Oros destina-se a tratamentos prolongados. O seu médico lhe dirá durante quanto tempo você deverá tomar Adalat® Oros. 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® Oros 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® OROS. 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 todos os medicamentos, Adalat® Oros 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), sensação de "bolo" no estômago ou no intestino, dificuldade em engolir, obstrução intestinal, úlcera intestinal 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 os comprimidos ao hospital.

ONDE E COMO DEVO GUARDAR ESTES MEDICAMENTOS?

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

TUDO 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. 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, 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.

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 coronárias a menos do que no grupo placebo. O número total de eventos vasculares 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 que 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% relativa à de cápsulas de nifedipino. A administração com alimentos altera levemente a velocidade inicial de absorção, mas não influi na disponibilidade total.

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 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. 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.

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.

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 impede 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 co-morbidades 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 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 co-medicação.

INDICAÇÕES

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

CONTRA-INDICAÇÕES

Choque cardiovascular e hipersensibilidade ao nifedipino ou a algum de seus excipientes. Na gravidez até a 20ª Semana e na amamentação. O nifedipino não deve ser usado em associação com a rifampicina, pois devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir os níveis plasmáticos eficazes (veja "Interações Medicamentosas").

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

Via 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 "Interações com alimentos").

OS COMPRIMIDOS NÃO DEVEM SER MASTIGADOS OU PARTIDOS.

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 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. 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 a necessidade de redução da dose.

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

1. Arteriopatia coronária

Angina do peito estável (angina de esforço)

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 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").

Idosos: não há ajuste de doses específico para estes pacientes. Recomenda-se, porém, iniciar o tratamento com a menor dose, aumentando-a posteriormente, se necessário.

Duração do tratamento

O médico determinará a duração do tratamento.

ADVERTÊNCIAS

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 "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 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.

Como com qualquer outro material não deformável, 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 não deve ser utilizado em pacientes com bolsa de Kock (ileostomia após proctocolectomia).

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).

Monitoração cuidadosa deve ser efetuada em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário redução da 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.

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

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

Gravidez

O nifedipino é contra-indicado antes da 20ª semana de gravidez. 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 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.

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.

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 conseqüência, 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 conseqüência, 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 frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaléia (3,9%).

As reações adversas relatadas após a comercialização (dados de 15/02/2006) estão impressas em **itálico e negrito**.

Descrição clínica	Frequente $\geq 1\%$ a $< 10\%$	Pouco frequente $> 0,1\%$ 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	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				
Sintomas das vias respiratórias superiores		Epistaxe Congestão nasal		Dispnéia
Distúrbios gastrintestinais				
Sintomas gastrintestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea	Hiperplasia gengival	Bezoares Disfagia Obstrução

		Dispepsia Flatulência Secura bucal		<i>intestinal</i> Úlcera <i>intestinal</i> 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 e do tecido conjuntivo				
Alterações inespecíficas de articulações e músculos		Câimbras musculares Tumefação articular		
Distúrbios nefrourológicos				
Distúrbios urinários		Poliúria Disúria		
Distúrbios do sistema reprodutivo				
Disfunção sexual		Disfunção erétil		
Distúrbios gerais e no local de administração				
Sensação geral de mal-estar	Sensação de mal-estar	Dor inespecífica Calafrios		

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 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® 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 plasmáfereze 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 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. Drogas como dopamina ou noradrenalina podem ser administradas, quando necessário. 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. Proteger da luz e da umidade.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Lote, datas de fabricação e validade: vide cartucho.