Adalat® Oros

Bayer S.A.

Comprimido liberação prolongada

20 mg, 30 mg e 60 mg

Adalat® Oros
nifedipino

APRESENTAÇÕES

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

USO ORAL
USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido contém:
Adalat® Oros 20..... 20 mg de nifedipino
Adalat® Oros 30..... 30 mg de nifedipino
Adalat® Oros 60.....60 mg de nifedipino
Excipientes: hipromelose, estearato de magnésio, óxido de polietileno, cloreto de sódio, óxido de ferro vermelho, acetato de celulose, macrogol, hiprolose, propilenoglicol e dióxido de titânio.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Adalat® Oros é indicado para o tratamento de:
- Hipertensão arterial.
- Doença arterial coronária. Angina do peito crônica estável (angina de esforço).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Adalat® Oros controla a pressão arterial de forma eficaz, segura e regular por 24 horas, de acordo com os objetivos do tratamento. É eficaz para o tratamento de hipertensão inicial e estabelecida em pacientes com ou sem fatores adicionais de risco cardiovascular.
Adalat® Oros reduz as complicações cardiovasculares em todos os grupos de pacientes hipertensos e com diferentes níveis de risco cardiovascular. Esta ação decorre da redução da pressão arterial e da proteção vascular nos pacientes com hipertensão, incluindo aqueles com comorbidades como doença arterial coronariana.
Realizou-se um estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado com o objetivo de comparar os efeitos do Adalat® Oros com a associação hidroclorotiazida/amilorida em pacientes hipertensos com fatores de risco cardiovascular, com acompanhamento de 3 a 4,8 anos. Foram avaliados 6.321 pacientes sendo incluídos 3.157 pacientes de ambos os sexos no grupo nifedipino e 3.164 pacientes no grupo com diurético. Os principais resultados foram: em ambos os grupos, a pressão arterial sistólica e diastólica caiu de um valor médio de 173 ± 14 e 99 ± 8 mmHg no início do tratamento para 138 ± 12 e 82 ± 7 mmHg no fim do estudo. Vale ressaltar que em 71% dos pacientes este resultado foi obtido após 20 semanas

de tratamento em monoterapia. A morbidade/mortalidade total resultante da soma dos desfechos primários e secundários foi de 24,6%, não havendo 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 comedicação.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

- **Propriedades farmacodinâmicas**

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembrana de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. O nifedipino age particularmente nas células do miocárdio e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e dos vasos de resistência periférica.
No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente estenosadas. 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 aumento da oferta de oxigênio.
Paralelamente a isso, o nifedipino reduz a necessidade de oxigênio com a redução da resistência periférica (pós-carga). Com o 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 aumentada e, consequentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino pode haver aumento reflexo transitório da frequência cardíaca e, portanto, no débito cardíaco. No entanto, este aumento não é suficiente para compensar a vasodilatação.
O nifedipino aumenta também a excreção de sódio e água, tanto no tratamento de curto prazo como no prolongado. O efeito de redução da pressão arterial do nifedipino é particularmente pronunciado em pacientes hipertensos. Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, envolvendo 6.321 pacientes hipertensos com pelo menos um fator de risco adicional, seguidos por um período de 3 a 4,8 anos, nifedipino (Adalat® Oros) mostrou reduzir os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares a um grau comparável ao da associação diurética padrão.

No estudo ACTION, multicêntrico, randomizado, controlado com placebo e duplo-cego, com duração de 5 anos, investigaram-se os efeitos de Adalat® Oros em comparação com placebo em 7.665 pacientes com angina do peito estável medicados com o melhor tratamento terapêutico.
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 em tratamento com Adalat® Oros (n = 3.825) e os pacientes em tratamento com placebo (n = 3.840) (P = 0,54).
Na análise pré-definida de subgrupos, que incluiu 3.997 pacientes com angina do peito e hipertensão, verificou-se uma queda significativa de 13% na variável primária de eficácia de Adalat® Oros.
Adalat® Oros mostrou-se seguro, em virtude da variável primária de segurança (taxa combinada de óbito por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio e AVC debilitante) ter sido similar nos dois grupos de tratamento (P = 0,86).
Adalat® Oros teve efeito positivo em duas das três variáveis secundárias pré-definidas. A taxa combinada de óbito, os eventos cardiovasculares principais, a revascularização e a angiografia coronariana diminuíram em 11% (P = 0,0012); principalmente devido à pronunciada queda na necessidade de angiografia coronariana. No grupo de nifedipino observaram-se, como primeiro efeito, 150 angiografias coronarianas a menos do que no grupo placebo. Qualquer evento vascular diminuiu em 9% (P = 0,027); a razão principal foi a menor necessidade de intervenções coronarianas percutâneas e cirurgias de revascularização. No total, efetuaram-se 89 intervenções a menos no grupo de nifedipino do que no grupo placebo, como primeiro evento. O resultado da terceira variável secundária "episódios cardiovasculares importantes" não mostrou diferenças entre os dois grupos de tratamento (P = 0,26).

- **Propriedades farmacocinéticas**

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

Absorção

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

Distribuição

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

Metabolismo/Biotransformação
Após administração oral, o nifedipino é metabolizado na parede intestinal e no fígado, sobretudo, por meio de processos oxidativos. Esses metabólitos não apresentam atividade farmacodinâmica.
O nifedipino é excretado na forma de metabólitos, predominantemente por via renal, cerca de 5 – 15% são excretados por via biliar, nas fezes. Na urina recuperam-se somente traços da substância intacta (menos de 0,1%).

Eliminação/Excreção
A meia-vida terminal de eliminação das formulações convencionais (cápsulas de nifedipino) é de 1,7 a 3,4 horas. A meia-vida terminal de eliminação de Adalat® Oros não constitui um parâmetro relevante, pois a concentração plasmática permanece constante durante a liberação de nifedipino dos comprimidos e sua absorção. Após a liberação e absorção da última dose, a concentração plasmática finalmente decresce com a meia-vida de eliminação conforme observado em formulações convencionais. Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com disfunção renal em comparação com voluntários sadios.
Em um estudo comparando a farmacocinética do nifedipino de pacientes com disfunção hepática leve (Child-Pugh A) ou moderada (Child-Pugh B) com pacientes com função hepática normal, a depuração de nifedipino oral foi reduzida, 48% (Child-Pugh A) e 72% (Child-Pugh B), em média. Como resultado a ASC e $C_{máx}$ de nifedipino aumentaram em média 93% e 64% (Child-Pugh A) e 253% e 171% (Child-Pugh B), respectivamente, em comparação com pacientes com função hepática normal. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com insuficiência hepática grave (veja item "Advertências e Precauções").

- **Dados pré-clínicos de segurança**

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

- **Toxicidade reprodutiva**

Foi demonstrado que o nifedipino causa efeitos teratogênicos em ratos, camundongos e coelhos, incluindo deformidades digitais, malformações das extremidades, fendas palatinas, fendas esternais e malformações das costelas.
As deformidades digitais e as malformações das extremidades são provavelmente resultado do comprometimento do fluxo sanguíneo uterino, mas também se observou entre os animais que somente haviam recebido nifedipino após o término do período organogenético.
A administração de nifedipino foi associada a diversos efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo atrofia fetal (ratos, camundongos e coelhos),

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Não há dados de estudos adequadamente controlados sobre a segurança e eficácia deste medicamento em mulheres grávidas. Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja item "Características farmacológicas" subitem "Dados pré-clínicos de segurança") após administração do medicamento durante ou após o período organogenético.
De acordo com as evidências clínicas disponíveis, não se identificou risco pré-natal específico, embora haja relatos de aumento de asfixia perinatal e partos por cesárea, assim como de prematuridade e retardo do crescimento intrauterino. Não está claro se estes relatos são devidos à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

As informações disponíveis são inadaquadas para descartar efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se outras opções de tratamento não forem indicadas ou tiverem sido ineficazes.

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

Como com qualquer outro material não deformável (veja item "Posologia e Modo de Usar"), deve-se ter cautela ao administrar Adalat® Oros a pacientes com estreitamento gastrintestinal 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 gastrintestinal.
Adalat® Oros pode levar à interpretação de resultado falso-positivo no exame de raio-X contrastado com bário (por exemplo, defeitos de preenchimento interpretados como pólipos).
Monitoramento cuidadoso deve ser efetuado em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave, podendo ser necessária redução da dose (veja item "Características farmacológicas" subitem "Propriedades farmacocinéticas"). A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com disfunção hepática grave (veja item "Posologia e Modo de usar" e "Propriedades farmacocinéticas"). Portanto, o nifedipino deve ser utilizado com cautela em pacientes com disfunção hepática grave.

O nifedipino é metabolizado pelo sistema citocromo P450 3A4. Assim, os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item "Interações medicamentosas").
Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 de forma leve ou moderada e que, portanto, podem aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino são, por exemplo:
- antibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina),
- inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir),
- antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol),
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina,
- quinupristina/dalfopristina,
- ácido valproico,
- cimetidina.
Durante a coadministração com esses fármacos deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino.

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

Para verificar o uso em Populações Especiais veja item "Posologia e Modo de usar"

- **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Reações ao fármaco, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Isso pode ocorrer, sobretudo, no início do tratamento, na mudança de medicação ou quando houver ingestão concomitante de álcool.

- **Gravidez**

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

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

- **Fertilização in vitro**

Em casos isolados de fertilização in vitro, antagonistas do cálcio como o nifedipino foram associados a alterações bioquímicas reversíveis do núcleo do espermatozoide, que podem resultar em disfunção espermática. Nos homens que, repetidamente, não têm sucesso na fertilização in vitro, e quando não forem encontradas outras causas que justifiquem o insucesso, antagonistas do cálcio como o nifedipino devem ser considerados como uma possível causa.

- **Lactação**

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que afetam o nifedipino

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

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

rifampicina

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

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

Antibióticos macrolídeos (p. ex. eritromicina)
Não foram conduzidos estudos de interação entre o nifedipino e os antibióticos macrolídeos. Sabe-se que alguns antibióticos macrolídeos inibem o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450 3A4. Portanto, não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja item "Advertências e Precauções").
Apesar da semelhança estrutural com o grupo dos antibióticos macrolídeos, a azitromicina não inibe o CYP 3A4.

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

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

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

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

quinupristina/dalfopristina

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

ácido valproico
Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valproico. Uma vez que o ácido valproico demonstrou aumentar, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino, não se pode excluir aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, consequentemente, de sua eficácia (veja item "Advertências e Precauções").

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

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

Fármacos antiepilépticos indutores do sistema citocromo P450 3A4, como fenitoína, carbamazepina e fenobarbital
A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, deve-se considerar a redução da dose ao se suspender o tratamento com a fenitoína.
Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e carbamazepina ou fenobarbital. Esses dois últimos reduzem por indução enzimática as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura similar, o nimodipino, portanto, não se pode descartar redução 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 anti-hipertensivos administrados concomitantemente, como:
- diuréticos,
- beta-bloqueadores,
- inibidores da ECA,
- antagonistas do receptor de angiotensina II (AT-1),

- outros antagonistas de cálcio,
- agentes bloqueadores alfa-adrenérgicos,
- inibidores da PDE5,
- alfa-metildopa.

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

digoxina
A administração simultânea de nifedipino e digoxina pode reduzir a depuração desta última e aumentar suas concentrações plasmáticas. Portanto, como precaução, 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 relataram aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino após a coadministração de ambos os medicamentos, enquanto outros não observaram alterações 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. Dados recém publicados indicam que às vezes é necessário reduzir a dose de tacrolimo quando é administrado junto com nifedipino. Ao coadministrar ambos os fármacos, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo e, se necessário, considerar a redução de sua dose.

- **Interações fármaco-alimentos**

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

- **Outras formas de interação**

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

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

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

Adalat® Oros 20
Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Adalat® Oros 30 e 60
Este medicamento tem validade de 48 meses a partir da data de sua fabricação.

"Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem."
"Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original."

- **Características organolépticas**

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

"Antes de usar, observe o aspecto do medicamento."
"Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças."

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

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

Sempre que possível, o tratamento deve ser individualizado. Dependendo do quadro clínico em cada caso, a dose deve ser introduzida gradualmente.
Salvo prescrito ao contrário, recomenda-se a adultos as seguintes doses:

1. Arteriopatia coronária
Angina do peito crônica estável (angina de esforço)

1 comprimido de Adalat® Oros 20, 1 x por dia (1 x 20 mg/dia)
1 comprimido de Adalat® Oros 30, 1 x por dia (1 x 30 mg/dia)
1 comprimido de Adalat® Oros 60, 1 x por dia (1 x 60 mg/dia)

2. Hipertensão
1 comprimido de Adalat® Oros 20, 1 x por dia (1 x 20 mg/dia)
1 comprimido de Adalat® Oros 30, 1 x por dia (1 x 30 mg/dia)
1 comprimido de Adalat® Oros 60, 1 x por dia (1 x 60 mg/dia)

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

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

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

➢ **Duração do tratamento**
O médico determinará a duração do tratamento.

➢ **Informações adicionais para populações especiais**
- Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia de Adalat® Oros não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.

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

- Pacientes com disfunção hepática
Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave, e pode ser necessário reduzir a dose. A farmacocinética do nifedipino não foi investigada em pacientes com disfunção hepática grave (veja item "Advertências e Precauções").

- Pacientes com disfunção renal
Com base em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal (veja item "Propriedades farmacocinéticas").

"Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado."

9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem as reações adversas ao fármaco relatadas nos estudos clínicos de nifedipino controlados por placebo, classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de pesquisa clínica: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; dados de 22/02/2006 e estudo ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840).
As reações adversas "comuns" foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaleia (3,9%).
As frequências das reações adversas relatadas com nifedipino estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências são definidas como: comuns (≥1/100 a < 1/10), incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100) e rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como "desconhecida".

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	Reação comum	Reação incomum	Reação rara	Reação com frequência desconhecida
Distúrbios dos sistema sanguíneo e linfático				Agranulocitose Leucopenia
Distúrbios do sistema imunológico		Reação alérgica Edema alérgico / angioedema (incluindo edema de laringe*)	Prurido Urticária Exantema	Reação anafilática / anafilactoide
Distúrbios psiquiátricos		Reações de ansiedade Distúrbios do sono		
Distúrbios metabólicos e nutricionais				Hiperglicemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestesia Sonolência
Distúrbios		Alterações		Dor nos olhos

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

*** pode resultar em desfecho potencialmente fatal.**

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por nifedipino: alterações da consciência até coma, hipotensão, taquicardia, bradicardia ou arritmias, hiperglicemia, acidose metabólica, hipóxia e choque cardiogênico com edema pulmonar.
No tratamento, a eliminação do fármaco e o restabelecimento das condições cardiovasculares são prioritários.
No caso de ingestão oral, indica-se lavagem gástrica com ou sem irrigação do intestino delgado.
Particularmente nos casos de intoxicação com formulações de liberação lenta, como a de Adalat® Oros, a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo do intestino delgado, para impedir qualquer absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não é aplicável, uma vez que o nifedipino não é dialisável; contudo, a plasmaferese é aconselhável (alta ligação às proteínas plasmáticas e volume de distribuição relativamente baixo).
Alterações da frequência cardíaca (bradicardia) podem ser tratadas sintomaticamente com beta-simpatomiméticos; nos casos em que tais arritmias envolvam risco para a vida, é aconselhável o uso temporário de marca-passo. A hipotensão resultante do choque cardiogênico e da vasodilatação arterial pode ser tratada com cálcio, 10 mL a 20 mL de solução de gluconato de cálcio a 10%, i.v., administrado lentamente e repetido, se necessário. Como resultado, os níveis séricos de cálcio podem atingir os limites superiores da faixa normal ou mesmo mostrarem-se ligeiramente elevados. Se não for obtido o aumento de pressão desejado com a administração de cálcio, vasoconstritores simpatomiméticos como dopamina ou noradrenalina podem ser administrados. As doses desses fármacos são determinadas pelo efeito obtido.
A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita com cuidado em razão do alto risco de sobrecarga cardíaca.

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

DIZERES LEGAIS

MS - 1.7056.0052
Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimuma
CRF-SP n° 16532

Fabricado por:

Bayer AG
Leverkusen - Alemanha.

Importado por:
Bayer S.A.
Rua Domingos Jorge, 1.100 - Socorro
04779-900 - São Paulo - SP
C.N.P.J. n° 18.459.628/0001-15
www.bayerhealthcare.com.br

SAC 0800 7021241
sac@bayer.com

Venda sob prescrição médica

VE0121-CCDS17

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
30/06/2014	0513261/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	0513261/14-4	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/06/2014	Não aplicável	VP/VPS	Não aplicável
28/04/2016	1640054/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2016	1640054/16-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	28/04/2016	- O que devo saber antes de usar este medicamento? - Como devo usar este medicamento (Subitem “Pacientes com disfunção hepática”)	VP	Comprimidos de liberação prolongada de 20, 30 e 60 mg de nifedipino
							- Características farmacológicas - Advertências e Precauções - Posologia (Subitem “Pacientes com disfunção hepática”)	VPS	

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**No. expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**No. expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
20/12/2017	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	18/12/2017	2295272/17-1	Alteração de Razão Social do Local de Fabricação do Medicamento	18/12/2017	- Dizeres Legais	VP/VPS	Comprimidos de liberação prolongada de 20, 30 e 60 mg de nifedipino
24/03/2021	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	Não aplicável	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2021	- 9. Reações Adversas	VPS	Comprimido camada dupla 20,30 e 60 mg de nifedipino