NIOXIL

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

Comprimido

10mg e 20mg

MODELO DE BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

Esta bula é continuamente atualizada. Favor proceder a sua leitura antes de utilizar o medicamento.

Nioxil

nifedipino

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÕES:

Comprimido de 10mg ou 20mg: Embalagem contendo 450 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de 10mg contém:

nifedipino.....10mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, croscarmelose sódica e estearato de magnésio.

Cada comprimido de 20 mg contém:

nifedipino.....20mg

Excipientes: celulose microcristalina, lactose monoidratada, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, corante óxido de ferro vermelho, povidona e álcool etílico.

1. INDICAÇÕES

Nioxil é indicado para o tratamento de:

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

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

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Coronariopatia

Observações em 3.668 pacientes de 23 estudos clínicos com duração de tratamento de 14 dias até mais de 3 anos e doses diárias de 10 – 60mg 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 – 40mg; em casos isolados chegou-se a 80 e até um máximo de 120mg. 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 60mg. 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 48mmHg e de pressão diastólica entre 12 e 33mmHg dependendo da pressão arterial inicial e da dose administrada.

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

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo 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 vasos arteriais periféricos.

No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre, mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente 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 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.

Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O nifedipino é absorvido rapidamente e quase completamente após administração oral. A disponibilidade sistêmica de nifedipino administrado oralmente é de 45 – 56%, devido ao efeito de primeira passagem. Atingem-se as concentrações séricas e plasmáticas máximas em 1,5 a 4,2h com nifedipino 20mg. A administração com alimentos retarda, mas não reduz a absorção.

Distribuição

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

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 de nifedipino é de 6 a 11 horas, devido à absorção retardada. Não há relatos de acúmulo da substância após tratamento prolongado com as doses habituais. Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com 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 dano especial a humanos.

Toxicidade reprodutiva

Foi demostrado 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 haviam recebido nifedipino somente 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 aos humanos (veja item "Advertências e Precauções").

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

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

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

De acordo 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 inadequadas para descartar efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige uma avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se nenhuma das outras opções de tratamento for indicadas ou se 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 uma queda excessiva da pressão arterial, que poderá ser prejudicial à mãe e ao feto.

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática 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 "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. Os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item "Interações medicamentosas").

Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 e 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 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-galactose não devem tomar este medicamento.

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

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Reações ao medicamento, 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 em fertilização *in vitro*, e quando não forem encontradas outras causas que justifiquem o insucesso, antagonistas do cálcio como o nifedipino devem ser considerados 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 o nifedipino se tornar necessário.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Fármacos que alteram o nifedipino

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

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

- **rifampicina**

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrado simultaneamente com rifampicina, a biodisponibilidade do nifedipino 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 por 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 à redução na eliminação (veja item "Advertências e Precauções").

- **Antimicóticos azólicos (p. ex. cetoconazol)**

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

- **fluoxetina**

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

- **nefazodona**

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

- **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 demostrou aumentar, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino; portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia (veja item "Advertências e Precauções").

- **cimetidina**

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

Outros estudos:

- **cisaprida**

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

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

A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, 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 uma 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 outros anti-hipertensivos administrados concomitantemente, como:

- diuréticos,
- betabloqueadores,
- 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 betabloqueadores, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente, pois em casos isolados observou-se um agravamento da insuficiência cardíaca.

- **digoxina**

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

- **quinidina**

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

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

- **tacrolimo**

Sabe-se que o tacrolimo é metabolizado por meio do sistema citocromo P450 3A4.

Os dados recém-publicados indicam que às vezes é necessário reduzir a dose de tacrolimo quando é administrado junto com nifedipino. Ao coadministrar ambos os fármacos, deve-se monitorar as concentrações plasmáticas de tacrolimo e, se necessário, considerar a redução de sua dose.

- **Interações fármaco-alimentos**

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

Nioxil deve ser mantido em temperatura ambiente (15°C a 30°C), protegido da luz e umidade.

Os comprimidos só deverão ser retirados da embalagem imediatamente antes da sua administração.

Prazo de Validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

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

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

Características físicas e organolépticas:

Nioxil 10mg apresenta-se na forma de comprimido circular plano, com vinco e coloração amarela.

Nioxil 20mg apresenta-se na forma de comprimido circular plano, com vinco e coloração alaranjada.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O comprimido de **Nioxil** deve ser deglutido inteiro via oral, com um pouco de líquido, independentemente das refeições. Evitar suco de toronja (ou grapefruit) (veja item "Interações fármaco-alimentos").

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

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

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

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 **Nioxil** 10mg, 2 x por dia (2 x 10mg/dia).

1 comprimido de **Nioxil** 20mg, 2 x por dia (2 x 20mg/dia).

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

Se não houver resultado terapêutico adequado após 14 dias de tratamento com **Nioxil** deve ser instituída terapia apropriada.

2. Hipertensão:

1 comprimido de **Nioxil** 10mg, 2 x por dia (2 x 10mg/dia).

1 comprimido de **Nioxil** 20mg, 2 x por dia (2 x 2 mg/dia).

O intervalo recomendado entre as administrações de **Nioxil** é de 12h e não deve ser inferior a 4h.

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

Duração do tratamento

O médico determinará a duração do tratamento.

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

Informações adicionais para populações especiais

- Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de nifedipino não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.

- Pacientes geriátricos

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

- Pacientes com disfunção hepática

Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com disfunção hepática 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" e "Propriedades farmacocinéticas").

- Pacientes com disfunção renal

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

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 a seguir. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências foram definidas como: comuns (≥1/100 a < 1/10), incomuns (≥ 1/1.000 a < 1/100) e raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000). As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais frequência não pode ser estimada, estão listadas como "desconhecida".

Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)	**Reação comum**	**Reação incomum**	**Reação rara**	**Reação com frequência desconhecida**
Distúrbio no sistema sanguíneo e linfático				Agranulocitose Leucopenia
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 de metabolismo e nutriçionais				Hiperglicemia
Distúrbios do sistema nervoso	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestasia Sonolência
Distúrbios oculares		Alterações visuais		Dor nos olhos
Distúrbios cardíacos		Taquicardia Palpitações		Dor no peito (Angina *pectoris*)

Distúrbios vasculares	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos		Epistaxe Congestão nasal		Dispneia
Distúrbios gastrintestinais	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea Dispepsia Flatulência Secura bucal	Hiperplasia gengival	Vômito Doença do refluxo gastroesofágico
Distúrbios hepatobiliares		Aumento transitório de enzimas hepáticas		Icterícia
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica por fotossensibilidade Púrpura palpável
Distúrbios musculoesqueléticos 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 complicação potencialmente fatal.**

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

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

10. SUPERDOSE

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

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

Particularmente nos casos de intoxicação a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não é aplicável, 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 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 (10ml a 20ml 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 a elevação da pressão sanguínea com a administração de cálcio for insuficiente, podem ser administrados vasoconstritores simpatomiméticas (dopamina ou noradrenalina). As doses dessas fármacos são determinadas pelo efeito obtido.

A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita com cuidado em razão do risco de sobrecarga cardíaca.

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

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro M.S. nº 1.5423.0028

Farm. Resp.: Ronan Juliano Pires Faleiro - CRF-GO n° 3772

Geolab Indústria Farmacêutica S/A

VP. 1B QD.08-B Módulos 01 a 08

DAIA - Anápolis - GO

Indústria Brasileira

CNPJ: 03.485.572/0001-04

www.geolab.com.br

SAC: 0800 701 6080

Esta bula foi atualizada conforme Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 28/04/2016.

Anexo B

Histórico de Alteração para a Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/Notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Número expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Número expediente**	**Assunto**	**Data da Aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
04/09/2014	0752953/14-8	10457 - SIMILAR - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2014	0752953/14-8	10457 - SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	04/09/2014	Versão Inicial	VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP) 20 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP)
27/07/2016	2121894/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2016	2121894/16-3	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	27/07/2016	3.Características farmacológicas 5.Advertências e Precauções 8. Posologia e modo de usar	VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP) 20 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 (EMB HOSP)
29/06/18	---	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	---	10450 - SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	---	Dizeres Legais	VPS	10 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450 20 MG COM CT BL AL PLAS AMB X 450