

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Nifedipina Generis 30 mg Comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação prolongada contém 30 mg de nifedipina como substância ativa.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido de Nifedipina Generis contém 9 mg de sódio (sob a forma de cloreto de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada.

Comprimido redondo, biconvexo, com revestimento cor-de-rosa e orifício numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

- Tratamento da doença coronária

Angina de peito crónica estável (angina de esforço).

- Tratamento da hipertensão: prevenção da mortalidade e morbilidade cardio e cerebrovascular em doentes hipertensos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

O tratamento deve ser, na medida do possível, instituído em função de cada caso individual.

A dose básica deverá ser gradualmente introduzida, em função do quadro clínico individual.

Salvo prescrição médica em contrário, recomenda-se para adultos, o seguinte esquema posológico:

Doença coronária

Angina de peito crónica estável (angina de esforço)	1 comprimido de Nifedipina Generis 30 mg 1 x dia (1 x 30 mg/dia)
--	---

Hipertensão	1 comprimido de Nifedipina Generis 30 mg 1 x dia (1 x 30 mg/dia)
-------------	---

No geral, a terapêutica deverá ser iniciada com uma dose diária única de 30 mg.

Dependendo do grau de gravidade da doença e da resposta do doente, a dose poderá ser aumentada, gradualmente, até 120 mg 1 x dia.

A coadministração com inibidores ou indutores do CYP 3A4 pode resultar na recomendação para ajustar a dose ou mesmo não utilizar nifedipina (ver secção 4.5).

Duração do tratamento:

A duração do tratamento deverá ser estabelecida pelo médico assistente.

Modo de administração

Via oral

Os comprimidos não devem ser mastigados nem fracionados.

Em geral, os comprimidos de Nifedipina Generis devem ser engolidos inteiros, com um pouco de líquido, independentemente do horário das refeições. O sumo de toranja deve ser evitado (ver secção 4.5).

Informação adicional sobre populações especiais

População pediátrica

A segurança e eficácia de nifedipina em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis relativos à utilização de nifedipina em hipertensão encontram-se descritos na secção 5.1.

Idosos (> 65 anos)

Com base nos dados farmacocinéticos para Nifedipina Generis, não é necessário ajuste da dose em doente com idade superior a 65 anos.

Doentes com compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, pode ser necessária uma monitorização cuidadosa e uma redução da dose. A farmacocinética da nifedipina não foi investigada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4 e secção 5.2).

Doentes com compromisso renal

Com base nos dados farmacocinéticos, não é necessário ajuste da dose em doente com compromisso renal (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 (ver secção 4.4 e 6.1).

Nifedipina Generis não deve ser utilizado nos casos de choque cardiogénico.

Nifedipina Generis não deve ser administrado em doentes com bolsa de Kock (ileostomia após proctocolectomia).

A nifedipina não deverá ser utilizada em combinação com a rifampicina uma vez que, devido a indução enzimática, não é possível obter níveis plasmáticos eficazes de nifedipina (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Recomenda-se precaução no caso de doentes com pressão arterial muito baixa (hipotensão grave com pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg), insuficiência cardíaca manifesta e estenose aórtica grave.

A nifedipina não deve ser usada durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com nifedipina. A nifedipina deve ser reservada para mulheres com hipertensão grave que não respondam à terapia padrão (ver secção 4.6).

Não se recomenda a utilização de nifedipina durante a amamentação uma vez que a nifedipina é excretada no leite humano e os efeitos da absorção oral de pequenas quantidades de nifedipina não são conhecidos (ver secção 4.6).

Em caso de administração de nifedipina com sulfato de magnésio i.v, a pressão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada devido à possibilidade de uma descida excessiva da pressão arterial que poderá ser nociva tanto à mãe como ao feto.

À semelhança do que se verifica com outro material não deformável, recomenda-se precaução quando se administra Nifedipina Generis a doentes afetados por estenose gastrointestinal grave pré-existente, pois podem ocorrer sintomas de obstrução. Em casos muito raros podem ocorrer Bezoars que podem exigir intervenção cirúrgica.

Em casos isolados foram descritos sintomas de obstrução sem que existissem antecedentes conhecidos de perturbações gastrointestinais.

Em exames radiológicos utilizando contraste por bário, Nifedipina Generis pode provocar evidências falsas positivas (p.ex. deficiências de enchimento interpretadas como pólipos).

Em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave, pode ser necessária uma monitorização cuidadosa e uma redução da dose. A farmacocinética da nifedipina não foi investigada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.2 e 5.2). Por esse motivo, a nifedipina deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático grave.

A nifedipina é metabolizada via sistema do citocromo P450 3A4. Fármacos conhecidos como sendo inibidores ou indutores deste sistema enzimático podem, por isso, alterar o efeito de primeira-passagem ou a depuração da nifedipina (ver secção 4.5).

Fármacos que sejam inibidores do sistema do citocromo P450 3A4 e que podem, portanto, levar a um aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina, são por ex:

- antibióticos macrólidos (ex.: eritromicina)
- inibidores da proteinase anti-VIH (ex.: ritonavir)
- antifúngicos azole (ex.: cetoconazol)

- os antidepressivos nefazodona e fluoxetina
- quinupristina/dalfopristina
- ácido valpróico
- cimetidina.

Em caso de coadministração com estes fármacos, a pressão sanguínea deve ser monitorizada e, se necessário, deve-se considerar a redução da dose de nifedipina.

O acerto de dose até um máximo diário de 120 mg de nifedipina poderá resultar numa ingestão de 1,64 mmol (ou 37,64 mg) de sódio por dia. Este facto deverá ser tido em consideração em doentes com dieta restrita em sódio.

Este medicamento contém 0,39 mmol (ou 9 mg) de sódio por comprimido. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio.

Para utilização em populações especiais, ver secção 4.2.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Fármacos que afetam a nifedipina

A nifedipina é metabolizada através do sistema do citocromo P450 3A4, localizado na mucosa intestinal e no fígado. As substâncias que se sabe poderem inibir ou induzir este sistema enzimático podem, portanto, alterar a primeira passagem (após administração oral ou a depuração da nifedipina (ver secção 4.4).

A extensão e duração das interações devem ser tidas em conta quando se administra nifedipina em conjunto com os seguintes fármacos:

Rifampicina

A rifampicina é um indutor potente do sistema do citocromo P450 3A4. Em casos de coadministração com rifampicina, a biodisponibilidade da nifedipina é acentuadamente reduzida e, portanto, enfraquecida a sua eficácia. Está, portanto, contraindicado o uso da nifedipina em combinação com rifampicina (ver secção 4.3).

Em coadministração com os seguintes inibidores ligeiros a moderados do sistema do citocromo P450 3A4, a pressão sanguínea deve ser monitorizada e, se necessário, deve-se considerar um ajuste na dose de nifedipina (ver secção 4.2).

Antibióticos macrólidos (ex.: eritromicina)

Não foram realizados estudos de interação entre a nifedipina e antibióticos macrólidos. Certos antibióticos macrólidos são conhecidos inibidores do metabolismo de outros fármacos mediado pelo sistema do citocromo P450 3A4. Não pode, portanto, ser excluída a possibilidade de um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipina em presença de coadministração de ambos os fármacos (ver secção 4.4).

A azitromicina, apesar de estruturalmente relacionada com a classe de antibióticos macrólidos não inibe o CYP3A4.

Inibidores da protease anti-VIH (ex.: ritonavir)

Não foi ainda realizado um estudo clínico destinado a investigar a possibilidade de interação medicamentosa entre nifedipina e certos inibidores da protease anti-VIH.

Sabe-se que fármacos pertencentes a esta classe inibem o sistema do citocromo P450 3A4. Para além disso, está demonstrado que fármacos pertencentes a esta classe inibem in vitro o metabolismo da nifedipina mediado pelo citocromo P450 3A4. Em caso de coadministração com nifedipina, não pode ser excluída a possibilidade de um aumento substancial das concentrações plasmáticas de nifedipina devida a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem hepática e a uma eliminação mais reduzida (ver secção 4.4).

Antifúngicos azóis (ex.: cetoconazol)

Não foi ainda realizado um estudo formal de interação destinado a investigar a possibilidade de interação medicamentosa entre a nifedipina e certos antifúngicos azole. Sabe-se que fármacos pertencentes a esta classe inibem o sistema do citocromo P450 3A4. Quando administrados oralmente em conjunto com nifedipina, não pode ser excluída uma subida substancial na biodisponibilidade sistémica da nifedipina, devida a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem (ver secção 4.4).

Fluoxetina

Não foi ainda realizado um estudo clínico destinado a investigar a possibilidade de interação medicamentosa entre nifedipina e fluoxetina. Sabe-se que a fluoxetina inibe in vitro o metabolismo da nifedipina mediado pelo citocromo P450 3A4. Não pode, portanto, ser excluída a possibilidade de um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipina em presença de coadministração de ambos os fármacos (ver secção 4.4).

Nefazodona

Não foi ainda realizado um estudo clínico para investigar a possibilidade de interação medicamentosa entre a nifedipina e a nefazodona. Sabe-se que a nefazodona inibe o metabolismo mediado pelo citocromo P450 de outros fármacos. Não pode, portanto, ser excluída a possibilidade de um aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina em presença de coadministração de ambos os fármacos (ver secção 4.4).

Quinupristina/Dalfopristina

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e de nifedipina pode provocar um aumento nas concentrações plasmáticas de nifedipina (ver secção 4.4).

Ácido valpróico

Não foram realizados estudos formais destinados a investigar uma potencial interação entre a nifedipina e o ácido valpróico. Tendo sido demonstrado que, devido a indução enzimática, o ácido valpróico aumenta as concentrações plasmáticas da nimodipina (um bloqueador da entrada do cálcio estruturalmente semelhante) não é possível excluir a possibilidade de um aumento nas concentrações plasmáticas de nifedipina com o consequente aumento da sua eficácia (ver secção 4.4).

Cimetidina

Devido à sua inibição do citocromo P450 3A4, a cimetidina aumenta as concentrações plasmáticas de nifedipina, podendo potenciar o efeito anti-hipertensivo (ver secção 4.4).

Outros estudos

Cisaprida

A administração simultânea de cisaprida e de nifedipina pode provocar um aumento nas concentrações plasmáticas de nifedipina.

Fármacos antiepiléticos indutores do sistema do citocromo P450 3A4, tais como a fenitoína, a carbamazepina e o fenobarbital

A fenitoína induz o sistema do citocromo P450 3A4. Em caso de coadministração com fenitoína, verifica-se uma redução da biodisponibilidade da nifedipina e, portanto, uma diminuição da sua eficácia. Quando se administram concomitantemente ambos os fármacos, deve-se controlar a resposta clínica à nifedipina e, se necessário, considerar um aumento na dose de nifedipina. Se a dose de nifedipina for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, dever-se-á tomar em consideração uma redução da dose de nifedipina quando é interrompido o tratamento com fenitoína.

Não foram realizados estudos formais destinados a investigar uma potencial interação entre a nifedipina e carbamazepina ou fenobarbital. Tendo sido demonstrado que, devido a indução enzimática, a carbamazepina e o fenobarbital reduzem as concentrações plasmáticas da nimodipina (um bloqueador da entrada do cálcio estruturalmente semelhante) não é possível excluir a possibilidade de uma descida nas concentrações plasmáticas de nifedipina com a consequente redução da sua eficácia.

Efeitos da nifedipina sobre outros fármacos

Fármacos anti-hipertensores

A nifedipina pode potenciar o efeito hipotensor de anti-hipertensores administrados concomitantemente, tais como:

- diuréticos
- β -bloqueadores
- IECAS,
- antagonistas dos recetores da angiotensina (AT1)
- outros antagonistas do cálcio
- agentes bloqueadores α -adrenérgicos
- inibidores PDE5
- α -metildopa.

A administração concomitante de nifedipina e de β -bloqueadores requer uma rigorosa vigilância médica do doente, dado que se pode desenvolver um agravamento da insuficiência cardíaca em casos isolados.

Digoxina

A administração simultânea de nifedipina e digoxina pode induzir uma redução na depuração de digoxina e o subsequente aumento das concentrações plasmáticas de digoxina. A título de precaução, o doente deverá, portanto, ser examinado com vista à deteção de sintomas de sobredosagem com digoxina e, se necessário, dever-se-á proceder à redução da dose do glicosido tomando em consideração a concentração plasmática de digoxina.

Quinidina

No caso de administração simultânea de nifedipina e quinidina, observou-se, em casos individuais, uma descida nos níveis de quinidina ou, após interrupção da nifedipina, um aumento nítido das concentrações plasmáticas de quinidina. Nestas circunstâncias, ao iniciar ou suspender um tratamento concomitante com nifedipina,

recomenda-se um controlo da concentração plasmática de quinidina e, se necessário, um ajustamento da dose de quinidina. Alguns autores referiram a ocorrência de concentrações plasmáticas mais elevadas de nifedipina quando se coadministraram ambas as substâncias, enquanto que outros não observaram alteração na farmacocinética da nifedipina. Nestas circunstâncias, a pressão arterial deverá ser cuidadosamente controlada, no caso de a quinidina ser adicionada a uma terapêutica já existente com nifedipina. Se necessário, deve-se reduzir a dose de nifedipina.

Tacrolímus

Está demonstrado que o tacrolímus é metabolizado através do sistema do citocromo P450 3A4. Dados recentemente publicados mostram que a dose de tacrolímus administrada simultaneamente com nifedipina pode ser reduzida em casos individuais. No caso de coadministração de ambas as substâncias, devem-se controlar as concentrações plasmáticas de tacrolímus e, se necessário, considerar uma redução na dose de tacrolímus.

Interações com alimentos:

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o sistema do citocromo P450 3A4. A administração concomitante de nifedipina com sumo de toranja resulta, portanto, em elevadas concentrações plasmáticas e no prolongamento da ação da nifedipina devido a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem ou da depuração. Consequentemente pode ser mais acentuado o efeito hipotensor. Após a ingestão regular de sumo de toranja, este efeito pode durar pelo menos 3 dias após a última ingestão, deste tipo de sumo.

Deste modo, a ingestão de toranja/ sumo de toranja deve ser evitada durante a toma de nifedipina (ver secção 4.2).

Interações que se comprovou não existirem:

Ajmalina

A administração concomitante de nifedipina e ajmalina não influencia o metabolismo da ajmalina.

Ácido acetilsalicílico

A administração concomitante de nifedipina e de ácido acetilsalicílico a 100 mg não tem qualquer efeito sobre a farmacocinética da nifedipina. A coadministração de nifedipina não altera o efeito de ácido acetilsalicílico a 100 mg sobre a agregação plaquetária e o tempo de hemorragia.

Benazepril

A administração concomitante de nifedipina e benazepril não influencia a farmacocinética da nifedipina.

Candesartan cilexetil

A administração concomitante de nifedipina e candesartan cilexetil não influencia a farmacocinética de qualquer um dos fármacos.

Debrisoquina

A administração concomitante de nifedipina e debrisoquina não influencia a taxa metabólica da debrisoquina.

Doxazosina

A administração concomitante de nifedipina e doxazosina não influencia a farmacocinética da nifedipina.

Irbesartan

A administração concomitante de nifedipina e irbesartan não influencia a farmacocinética do irbesartan.

Omeprazol

A administração concomitante de nifedipina e omeprazol não tem influência clínica relevante na farmacocinética da nifedipina.

Orlistat

A administração concomitante de nifedipina e orlistat não influencia a farmacocinética da nifedipina.

Pantoprazol

A administração concomitante de nifedipina e pantoprazol não influencia a farmacocinética da nifedipina.

Ranitidina

A administração concomitante de nifedipina e ranitidina não influencia a farmacocinética da nifedipina.

Rosiglitazona

A administração concomitante de nifedipina e rosiglitazona não tem influência clínica relevante na farmacocinética da nifedipina.

Talinolol

A administração concomitante de nifedipina e talinolol não influencia a farmacocinética da nifedipina.

Triamtereno Hidroclorotiazida

A administração concomitante de nifedipina e triamtereno hidroclorotiazida não influencia a farmacocinética da nifedipina.

Outras formas de interação

A nifedipina pode provocar valores espectrofotométricos falsamente elevados de ácido vanililmandélico na urina. A determinação por HPLC não é todavia influenciada.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A nifedipina não deve ser usada durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento com nifedipina. A nifedipina deve ser reservada para mulheres com hipertensão grave que não respondem à terapia padrão (ver secção 4.4).

Não se dispõe de estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas.

A informação disponível é insuficiente para excluir a ocorrência de efeitos adversos no feto e recém-nascido.

Demonstrou-se que a nifedipina provoca efeitos teratogénicos em ratos, ratinhos e coelhos, incluindo anomalias digitais, malformação das extremidades, fissura do palato, fissura do esterno e malformação das costelas. As anomalias digitais e malformação das extremidades resultam possivelmente, do compromisso do fluxo sanguíneo uterino, mas também têm sido observadas em animais tratados com nifedipina somente após o fim do período da organogénese.

A administração de nifedipina está associada a vários efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo fetos raquíticos (ratos, ratinhos, coelhos), placentas reduzidas e vilosidades coriônicas subdesenvolvidas (macacos), mortes embrionárias e fetais (ratos, ratinhos, coelhos) e período de gestação prolongado/redução na taxa de sobrevivência neonatal (ratos; não avaliada em outras espécies). Todas as doses associadas com os efeitos teratogénicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais eram tóxicas do ponto de vista materno, correspondendo a doses várias vezes superiores à dose máxima recomendada para o ser humano.

Foi observado a ocorrência de edema pulmonar agudo quando bloqueadores dos canais de cálcio, entre outros, nifedipina, têm sido utilizados como um medicamento tocolítico durante a gravidez (ver secção 4.8), especialmente nos casos de gravidez múltipla (gémeos ou mais), através da via intravenosa e/ou com a utilização concomitante de beta - 2 agonistas.

A partir da evidência clínica disponível, não foi identificado um risco pré-natal específico, embora tenha sido notificado um aumento na asfixia perinatal, parto por cesariana, bem como prematuridade e retardamento no crescimento intrauterino. Não está claro se essas notificações são devidas à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

Amamentação

A nifedipina é excretada no leite materno. A concentração de nifedipina no leite é quase comparável com a concentração sérica materna. Para formulações de libertação imediata, propõe-se adiar a amamentação ou a extração de leite por 3 a 4 horas após a administração do medicamento para diminuir a exposição da criança à nifedipina (ver secção 4.4).

Fertilidade

Em casos isolados de fertilização in vitro, os antagonistas do cálcio do tipo da nifedipina, têm sido associados a alterações bioquímicas reversíveis a nível da cabeça dos espermatozoides, que poderão afetar negativamente a função do esperma. Nos homens que não conseguirem repetidamente alcançar uma fertilização in vitro e em que não se encontre qualquer outra explicação para este facto, poder-se á considerar que os antagonistas do cálcio, como a nifedipina, são uma causa possível.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Reações ao medicamento, que variam de intensidade de indivíduo para indivíduo, podem alterar a capacidade de condução de veículos ou a utilização de máquinas.

Isto aplica-se particularmente no início do tratamento, na alteração da medicação ou em associação com o álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas a medicamentos (RAM) baseadas em estudos com nifedipina controlados por placebo, ordenadas segundo a frequência pelas categorias CIOMS III (base de dados de ensaios clínicos: nifedipina n = 2661; placebo n = 1486; estado 22 Feb 2006 e estudo ACTION: nifedipina n = 3825; placebo n = 3840) encontram-se listadas em baixo:

As RAM listadas em "frequentes" foram observadas com uma frequência inferior a 3% com exceção do edema (9,9%) e cefaleias (3,9%).

A frequência de RAMs notificadas com medicamentos contendo nifedipina estão sumarizadas na tabela abaixo. Os efeitos indesejáveis são apresentados por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência. As frequências são definidas como:

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

As RAM identificadas apenas durante a vigilância pós-comercialização em curso, e para as quais não foi possível determinar a frequência, são listadas como "Desconhecido".

Classes de Sistemas de Órgãos (MedDRA)	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Desconhecido
Doenças do sangue e do sistema linfático				Agranulocitose Leucopenia
Doenças do sistema imunitário		Reação alérgica Edema alérgico/ angioedema (incl. edema da laringe1)	Prurido Urticária Erupção cutânea	Reação anafilática/ anafilatóide
Doenças do metabolismo e da nutrição				Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico		Reações de ansiedade Perturbações do sono		
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias	Vertigens Enxaqueca Tonturas Tremor	Par/Disestesia	Hipoestesia Sonolência
Afeções oculares		Perturbações visuais		Dor ocular
Cardiopatias		Taquicardia		Dor torácica

		Palpitações		(Angina Pectoris)
Vasculopatias	Edema (incl. edema periférico) Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		Hemorragia nasal Congestão nasal		Dispneia Edema Pulmonar*
Doenças gastrointestinais	Obstipação	Dor gastrointestinal e abdominal Náuseas Dispepsia Flatulência Xerostomia	Hiperplasia gengival	Bezoar Disfagia Obstrução intestinal Úlcera intestinal Vômitos Insuficiência do esfíncter gastroesofágico
Afeções hepatobiliares		Aumento transitório nas enzimas hepáticas		Icterícia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica de fotossensibilidade Púrpura palpável
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		Cãibras musculares Tumefação das articulações		Artralgia Mialgia
Doenças renais e urinárias		Poliúria Disúria		
Doenças dos órgãos genitais e da mama		Disfunção erétil		
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Sensação de mal estar	Dor não específica Arrepios		

1 Pode resultar em perigo de vida.

* foram reportados casos quando usado como tocolítico durante a gravidez (ver secção 4.6)

Em doentes submetidos a diálise com hipertensão maligna e hipovolémia pode ocorrer uma descida tensional acentuada resultante da vasodilatação.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:
Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa
Tel: +351 21 798 73 73
Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)
E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Sintomas

Nos casos de intoxicação grave com nifedipina, observam-se os seguintes sintomas: Perturbações da consciência que podem atingir o coma, descida da pressão arterial, perturbações taquicárdicas/bradicárdicas do ritmo cardíaco, hiperglicemia, acidose metabólica, hipoxia, choque cardiogénico com edema pulmonar.

Tratamento da sobredosagem

Relativamente a medidas terapêuticas, são prioritárias a eliminação da substância ativa e reposição de condições cardiovasculares estáveis.

Após a ingestão oral, recomenda-se lavagem gástrica completa, associada a irrigação do intestino delgado, em caso de necessidade.

Em particular, nos casos de intoxicação com uma formulação de libertação prolongada, como Nifedipina Generis a eliminação deverá ser tão completa quanto possível, incluindo o intestino delgado, visando prevenir subsequente absorção da substância ativa que, de outro modo seria inevitável.

Uma vez que a nifedipina não é dialisável, a hemodiálise constitui uma medida desprovida de interesse; recomenda-se antes a plasmaférese (elevado índice de ligação às proteínas e volume de distribuição relativamente baixo).

As perturbações bradicárdicas do ritmo cardíaco podem ser tratadas sintomaticamente com β -simpaticomiméticos; em presença de perturbações bradicárdicas do ritmo cardíaco, suscetíveis de colocar a vida em risco, considera-se aconselhável a implantação temporária de um pacemaker.

A hipotensão decorrente de choque cardiogénico e de vasodilatação arterial pode ser tratada com a administração de cálcio (10 - 20 ml de solução a 10% de gluconato de cálcio, administrada lentamente, por via intravenosa e repetida, se necessário). Daqui resulta que, o cálcio sérico pode atingir níveis situados entre os valores normais mais altos até níveis ligeiramente elevados. Se, com cálcio, não se obtiver uma subida tensional suficiente, o tratamento poderá prosseguir com a administração adicional de simpaticomiméticos vasoconstritores como, a dopamina ou a noradrenalina. A dosagem destes fármacos orientar-se-á exclusivamente pelo efeito obtido.

Recomenda-se precaução na administração adicional de líquido ou volume, devido ao risco de sobrecarga do coração.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupos farmacoterapêuticos:

3.4.3 – Aparelho Cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio

3.5.1 – Aparelho Cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos

Código ATC: C08CA05

A nifedipina é um antagonista do cálcio do tipo das 1,4 di-hidropiridinas. Os antagonistas do cálcio reduzem o fluxo transmembranar dos íons cálcio para a célula, através dos canais lentos de cálcio. A nifedipina atua particularmente sobre as células do miocárdio e as células do músculo vascular liso das artérias coronárias e dos vasos periféricos de resistência.

A nível do coração, a nifedipina dilata as artérias coronárias, em especial os grandes vasos de condução, mesmo no segmento livre da parede das áreas parcialmente estenosadas. A nifedipina reduz ainda o tônus vascular do músculo liso nas artérias coronárias e evita o vasospasmo. O resultado final traduz-se por um aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e por um maior aporte de oxigénio. Paralelamente, a nifedipina reduz as necessidades de oxigénio, por diminuição da resistência periférica (pós-carga). Numa utilização prolongada, a nifedipina pode também prevenir o desenvolvimento de novas lesões ateroscleróticas a nível das artérias coronárias.

A nifedipina reduz o tônus do músculo liso das arteríolas, induzindo assim uma descida da resistência periférica elevada e, consequentemente, da pressão arterial. No início do tratamento com nifedipina, pode ocorrer um aumento reflexo transitório na frequência cardíaca e, consequentemente, no débito cardíaco. Este aumento não é, contudo, suficiente para compensar a vasodilatação. Numa utilização de curta duração, mas também numa utilização prolongada, a nifedipina aumenta também a excreção de sódio e de água. O efeito hipotensor da nifedipina é particularmente acentuado em doentes hipertensos.

Num estudo prospetivo multinacional, randomizado e duplamente cego, envolvendo 6321 doentes hipertensos com, pelo menos, um fator de risco adicional e seguidos por um período de 3 a 4,8 anos, a nifedipina demonstrou reduzir os acidentes cardiovasculares e cerebrovasculares num grau equiparável ao obtido com uma terapêutica diurética padrão.

No estudo ACTION, um ensaio clínico, multicêntrico, randomizado e duplamente cego, controlado por placebo, com um follow-up de 5 anos envolvendo 7665 doentes com angina de peito tratados segundo as boas práticas clínicas com o melhor tratamento padrão, foram investigados os efeitos nos resultados clínicos da nifedipina em comparação com placebo.

A variável primária para a eficácia (taxa de mortalidade combinada por qualquer causa, enfarte agudo do miocárdio, angina refratária, insuficiência cardíaca recente, acidente vascular cerebral debilitante e revascularização periférica) não foi diferente

entre os doentes alocados à nifedipina ($n = 3825$) e os doentes alocados ao placebo ($n = 3840$) ($P = 0,54$).

Numa análise de um subgrupo pré-definido que incluiu 3997 doentes com angina e hipertensão na linha base, a nifedipina levou a uma redução significativa de 13% da variável primária para a eficácia.

A nifedipina demonstrou ser segura, na medida em que a variável primária para a segurança (taxa de mortalidade combinada por qualquer causa, enfarte agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral debilitante) foi semelhante em ambos os grupos de tratamento ($P = 0,86$).

A nifedipina teve um efeito positivo em duas das três variáveis secundárias pré-definidas. A taxa de mortalidade combinada, eventos cardiovasculares major, revascularização e angiografia coronária (AGC) foram reduzidas em 11% ($P = 0,0012$), devido principalmente à redução pronunciada da necessidade de angiografia coronária. Existiram menos 150 AGCs como primeiro evento no grupo da nifedipina quando comparado com o placebo. Qualquer evento vascular foi reduzido em 9% ($P = 0,027$), devido principalmente à diminuição da necessidade de intervenções coronárias percutâneas e de cirurgia para bypass. No total, existiram menos 89 procedimentos como primeiros eventos no grupo da nifedipina em comparação com o placebo. O resultado da terceira variável secundária "eventos cardiovasculares major" não demonstrou diferenças entre os dois grupos de tratamento ($P = 0,26$).

População pediátrica

Está disponível informação limitada sobre a comparação da nifedipina com outros anti-hipertensores, tanto na hipertensão aguda como na hipertensão a longo prazo, com diferentes formulações, em diferentes dosagens.

Os efeitos anti-hipertensores da nifedipina foram demonstrados, mas as recomendações posológicas, a segurança a longo prazo e o efeito no desempenho cardiovascular permanecem por estabelecer. As formas farmacêuticas pediátricas são escassas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Os comprimidos de Nifedipina Generis são formulados visando administrar nifedipina a uma taxa relativamente constante de libertação durante um período de 24 horas. A nifedipina é libertada do comprimido a uma cinética de ordem zero, através de um sistema de bomba osmótica controlado por uma membrana. A taxa de libertação é independente do pH ou da motilidade gástrica. Após a ingestão, os componentes biologicamente inertes do comprimido permanecem intactos durante toda a passagem pelo trato gastrointestinal e são eliminados nas fezes sob a forma de uma cápsula insolúvel.

Absorção

Após administração oral a nifedipina é quase completamente absorvida. A disponibilidade sistémica das formulações de libertação imediata de nifedipina (cápsulas de nifedipina) administradas oralmente varia de 45 - 56% devido a um efeito de primeira passagem. No estado estacionário, a biodisponibilidade dos comprimidos de Nifedipina Generis varia entre 68 - 86% relativamente às cápsulas de nifedipina. A taxa inicial de absorção é ligeiramente modificada pela presença de alimentos, mas não afeta a biodisponibilidade do fármaco.

As concentrações plasmáticas do fármaco sobem a uma taxa controlada após a administração de Nifedipina Generis e atingem um "plateau" cerca de 6 - 12 horas após a primeira dose. Após vários dias de administração obtêm-se, durante um período posológico de 24 horas, concentrações plasmáticas relativamente constantes, com flutuações "vale/pico" mínimas (0,9 - 1,2 ng/ml).

O quadro seguinte apresenta as concentrações plasmáticas máximas (Cmax) dos comprimidos de Nifedipina Generis e o tempo necessário para atingir as concentrações plasmáticas máximas (Tmax):

	Cmax [ng/ml]	TmaxTmax [h]
Nifedipina Generis	20 - 21	12- 15 *

* pouco pronunciado devido à evolução "plateau" da concentração plasmática

Distribuição

A ligação da nifedipina à proteína plasmática (albumina) é de cerca de 95%. Determinou-se que a semivida de distribuição após administração intravenosa é cerca de 5 - 6 minutos.

Biotransformação

Após administração oral a nifedipina é metabolizada na parede intestinal e no fígado, primariamente por processos oxidativos. Estes metabolitos não evidenciam atividade farmacodinâmica.

A nifedipina é predominantemente excretada por via renal, sob a forma dos seus metabolitos; cerca de 5 - 15 % é excretada com as fezes, através da bília. A substância inalterada é recuperada apenas em vestígios (inferiores a 0,1%), na urina.

Eliminação

A semivida de eliminação terminal é de 1,7 - 3,4 horas para as formulações convencionais (cápsulas). A semivida terminal após administração de Nifedipina Generis não constitui um parâmetro relevante pois durante a libertação da substância dos comprimidos e a absorção, a concentração plasmática mantém-se a um nível "plateau". Após libertação e absorção da última dose, a concentração plasmática desce finalmente, evidenciando uma semivida de eliminação semelhante à observada com as formulações convencionais.

Em casos de alteração da função renal, não se detetaram alterações substanciais, em comparação com voluntários saudáveis.

Num estudo em que se comparou a farmacocinética da nifedipina em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) ou moderado (Child Pugh B) com doentes com função hepática normal, a depuração oral da nifedipina foi reduzida em média 48% (Child Pugh A) e 72% (Child Pugh B). Como resultado a AUC e a Cmax da nifedipina aumentou em média 93% e 64% (Child Pugh A) e 253% e 171% (Child Pugh B), respetivamente, em comparação com doentes com função hepática normal, A farmacocinética da nifedipina não foi investigada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.4).

5.3 Dados de Segurança pré-clínica

Os dados de segurança pré-clínica, baseados em estudos convencionais de dose aguda e de toxicidade repetida, de genotoxicidade e de potencial carcinogénico, não revelam especial perigo para o humano.

Toxicidade aguda

A toxicidade aguda foi investigada em várias espécies animais; os resultados individuais são apresentados no quadro seguinte:

DL 50 (mg/kg)

	oral	i.v.
Ratinho	494 (421 - 572)*	4,2 (3,8 - 4,6)*
Rato	1022 (950 - 1087)*	15,5 (13,7 - 17,5)*
Coelho	250 - 500	2 - 3
Gato	~100	0,5 - 8
Cão	>250	2 - 3

* 95% intervalo de confiança

Toxicidade subaguda e subcrónica

A administração oral diária ao rato (50 mg/kg de peso corporal) e ao cão (100 mg/kg de peso corporal) durante períodos de respetivamente 13 e 4 semanas foi tolerada sem manifestação de efeitos tóxicos.

Após administração parentérica (i.v.) o cão tolerou, sem indícios de lesões, doses de até 0,1 mg/kg de peso corporal/dia durante 6 dias. A administração diária i.v. de 2,5 mg/kg de peso corporal a ratos durante um período de 3 semanas foi também tolerada sem sinais de lesões.

Toxicidade crónica

Doses diárias orais de até 100 mg/kg de peso corporal, administradas durante o período de 1 ano foram toleradas pelo cão sem evidência de lesões tóxicas. No rato, os efeitos tóxicos ocorreram a partir de concentrações superiores a 100 ppm administradas em conjunto com a ração (cerca de 5 - 7 mg/kg de peso corporal).

Carcinogenicidade

Um estudo a longo termo no rato (2 anos) não revelou evidências de efeito carcinogénico da nifedipina.

Mutagenicidade

Para avaliação dos efeitos mutagénicos foram realizados, no ratinho, o teste de Ames, o teste letal-dominante e o teste do micronúcleo. Não se observaram evidências de efeitos mutagénicos da nifedipina.

Toxicologia reprodutiva

Verificou-se que a nifedipina produziu alterações teratogénicas no rato, ratinho e coelho, incluindo anomalias digitais, malformação das extremidades, fissura do palato, fissura do esterno e malformação das costelas. As anomalias digitais e malformação das extremidades resultam possivelmente do compromisso do fluxo sanguíneo uterino, mas também têm sido observadas em animais tratados com nifedipina somente após o fim do período da organogénese. A administração de nifedipina está associada a vários efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo fetos raquíticos (ratos, ratinhos, coelhos), placentas reduzidas

e vilosidades coriônicas subdesenvolvidas (macacos), mortes embriônicas e fetais (ratos, ratinhos, coelhos) e período de gestação prolongado/redução na taxa de sobrevivência neonatal (ratos; não avaliada em outras espécies). Todas as doses associadas com os efeitos teratogênicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais eram tóxicas do ponto de vista materno, correspondendo a doses várias vezes superiores à dose máxima recomendada para o ser humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Óxido de polietileno
Hipromelose 6 cp
Cloreto de sódio
Estearato de magnésio
Óxido de ferro vermelho
Acetato de celulose
Polietilenoglicol (PEG-4000)
Opadry 20A54535 rosa (Hidroxipropilcelulose, Hipromelose 15 cp, Dióxido de titânio, Talco, Óxido de ferro vermelho).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Embalagem de 14 ou 28 comprimidos de libertação prolongada acondicionados em blisters de PVC/PE/PVDC-Alu.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Generis Farmacêutica, S.A.
Rua João de Deus, 19
2700-487 Amadora

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Nº de registo: 5600226 - 14 comprimidos de libertação prolongada, 30 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

Nº de registo: 5600234 - 28 comprimidos de libertação prolongada, 30 mg, blister de PVC/PE/PVDC-Alu

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 8 de abril de 2014

Data da última renovação: 26 de outubro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO