

ANEXO I

LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS E VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS E DOS REQUERENTES E TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Nome de fantasia</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Bélgica		International Pharmaceutical Services (IPS), Jozef Nellenslei 10, 2100 Deurne, Belgium	Nifedipine TEVA 30/60 mg retard	30 mg / 60 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Países Baixos	Pharmamatch BV, Stationsweg Oost 281-D, 3931 ER Woudenberg, The Netherlands		Nifedipine Pharmamatch retard 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido		Neolab Ltd., 57 High Street, Odiham, Hants, RG29 1LF United Kingdom	Neozipine XL 30/60 mg	30 mg / 60 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

ANEXO II

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO APRESENTADOS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DO NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD 30/60 mg e denominações associadas (ver anexo I)

Até à data, os dados limitados sobre exposição no primeiro trimestre de gravidez não revelam um aumento da frequência de anomalias congénitas comparativamente à frequência na população geral. Além disso, em alguns casos, o uso da nifedipina é necessário para tratar mulheres grávidas hipertensas. Existem situações em que os outros tratamentos alternativos possíveis não são adequados ou em que os antagonistas do cálcio são os agentes apropriados para incluir numa associação de diferentes medicamentos, após cuidadosa avaliação risco/benefício. Por conseguinte, contra-indicar o uso da nifedipina em mulheres férteis, o que equivale a contra-indicar o seu uso desde o início do primeiro trimestre de gravidez, seria diminuir as oportunidades nesta população-alvo, uma vez que a nifedipina não pode ser considerada uma substância com efeitos teratogénicos. Com efeito, existem no mercado da UE medicamentos contendo nifedipina cujo uso não está contra-indicado nem na gravidez nem em mulheres férteis. Conclui-se que a advertência relativa às mulheres férteis proposta pelo requerente na secção 4.6 “Gravidez e aleitamento” é pertinente e suficiente.

Dados limitados indicam que a nifedipina é excretada no leite materno em pequenas quantidades. Não se pode excluir um possível efeito para o recém-nascido. Contudo, o CHMP considera que não se justifica contra-indicar o seu uso em mulheres a amamentar e, portanto, que o texto proposto na secção 4.6 do RCM no sentido de evitar a amamentação durante o tratamento é suficiente.

Em conclusão, a relação risco-benefício dá razão ao parecer de que o uso de nifedipina não deve ser contra-indicado em mulheres férteis e em mulheres que amamentam.

FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DO RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E DO FOLHETO INFORMATIVO

Considerando,

- que o objectivo da arbitragem era a contra-indicação ou não do uso da nifedipina em mulheres férteis e em mulheres a amamentar, bem como a alteração do Resumo das Características do Medicamento à luz dos dados sobre a segurança disponíveis,
- que o Resumo das Características do Medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelo requerente foram avaliados com base na documentação apresentada, na discussão científica no seio do Comité, na nova redacção proposta na norma orientadora actualizada sobre o RCM datada de Outubro de 2005 e, ainda, na última versão (sétima) dos modelos QRD,

o CHMP recomendou a concessão das autorizações de introdução no mercado para o medicamento Nifedipine Pharmamatch Retard 30/60 mg e denominações associadas mg (ver anexo I), cujos Resumo das Características do Medicamento, rotulagem e folheto informativo se encontram definidos no Anexo III.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação prolongada contém 30 mg de nifedipina.

Excipientes:

Dióxido de titânio (E171): corante

Óxido de ferro vermelho (E172): corante

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos de libertação prolongada.

Comprimidos redondos, biconvexos, de cor vermelha pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da angina de peito estável crónica como monoterapia ou em combinação com um bloqueador beta.

Tratamento de todos os graus de hipertensão.

4.2 Posologia e modo de administração

Administração oral.

O tratamento deve ser titulado de forma a obter os melhores resultados de acordo com as necessidades individuais do doente.

A dosagem padrão deve ser gradualmente aumentada, dependendo dos sintomas clínicos.

Recomenda-se a seguinte posologia para os adultos:

Para a angina de peito estável crónica (angina induzida pelo esforço):

A dose inicial recomendada é de um comprimido de 30 mg uma vez por dia. A dosagem poderá ser aumentada de acordo com as necessidades individuais até ao máximo de 90 mg uma vez por dia.

Para a hipertensão:

A dose inicial recomendada é de um comprimido de 30 mg uma vez por dia. Caso necessário, a dosagem poderá ser aumentada de acordo com as necessidades individuais até ao máximo de 90 mg uma vez por dia.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser trincados, mastigados ou esmagados. De preferência, os comprimidos devem ser administrados de manhã com um copo de água (e não de sumo de toranja; ver também a secção 4.5).

O médico responsável pelo tratamento deverá decidir sobre a duração do tratamento.

Os doentes que mudarem de outros antagonistas do cálcio devem iniciar a terapia na dose inicial recomendada de 30mg de Nifedipine Pharmamatch retard uma vez por dia. A posterior titulação para uma dose superior poderá iniciar-se de acordo com as condições clínicas

Insuficiência hepática:

Nos doentes com insuficiência hepática, é necessário um controlo rigoroso e, em casos muito graves, poderá ser necessária uma redução da dose.

Insuficiência renal:

Os doentes com insuficiência renal não devem necessitar de ajustamento da dosagem.

Crianças e adolescentes:

A nifedipina não é recomendada para utilização em crianças e adolescentes devido à insuficiência dos dados existentes em matéria de segurança e de eficácia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à nifedipina ou a outras dihidropiridinas, ou a qualquer um dos excipientes.
- Gravidez (Ver secção 4.6).
- Choque cardiogénico, estenose aórtica clinicamente significativa, angina de peito instável, ou durante ou antes de decorrido um mês após um enfarte do miocárdio.
- A utilização de rifampicina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em casos excepcionais, a utilização de nifedipina pode provocar problemas graves de angina de peito, provavelmente devido à absorção rápida e a um decréscimo excessivamente rápido da tensão arterial. Sempre que isso aconteça, o médico responsável pelo tratamento deve ser imediatamente informado e o tratamento com nifedipina deve ser interrompido.

A nifedipina pode agravar uma *insuficiência cardíaca* em:

- doentes com uma obstrução de infundíbulo, nos quais ocorre por vezes um aumento do gradiente da insuficiência (por ex. estenose aórtica) (Ver secção 4.3);
- doentes com uma insuficiência cardíaca do lado direito, nos quais em alguns casos ocorre uma diminuição da eficiência cardíaca, acompanhada de um aumento da retenção de fluidos.

A nifedipina deve ser utilizada com precaução em doentes com (ameaça de) isquemia nos dedos das mãos e/ou dos pés, porque esta pode agravar-se devido à diminuição da perfusão dos tecidos, decorrente de uma pressão de perfusão mais baixa.

Nos doentes com diarreia, é menor o tempo de permanência do comprimido no tracto gastrointestinal e, consequentemente, a duração da sua acção.

Uma vez que os sintomas de obstrução podem ocorrer em doentes com estreitamento gastrointestinal grave pré-existente, o Nifedipine Pharmamatch retard não deve ser administrado a estes doentes. Os sintomas de obstrução também têm sido observados em doentes a quem não foi diagnosticado um estreitamento gastrointestinal. O Nifedipine Pharmamatch retard também não deve ser prescrito a doentes com *Kock pouch* (ileostomia após proctocolectomia).

É necessário um especial cuidado no caso de uma tensão arterial muito baixa (hipotensão grave com pressão sistólica inferior a 90 mm/Hg).

É necessária precaução nos doentes com hipotensão, uma vez que há um risco de maior redução da tensão arterial.

A possibilidade de um efeito aditivo traduzido numa hipotensão postural deve ser tida em conta quando se utilizar Nifedipine Pharmamatch retard em combinação com outros medicamentos

bloqueadores beta e agentes anti-hipertensores. O Nifedipine Pharmamatch retard não impede eventuais efeitos de retorno após a cessação de outra terapia anti-hipertensiva.

Não deve ser utilizado para prevenção secundária do enfarte do miocárdio.

Não deve ser utilizado em ataques fulminantes de angina.

Não foi estabelecida a segurança da utilização na hipertensão maligna.

Os doentes diabéticos que tomam Nifedipine Pharmamatch retard podem necessitar de ajustamento do seu controlo. Nos doentes com eventual hiperglicemia, a nifedipina deve ser administrada com precaução.

Nos doentes em diálise com hipertensão maligna e hipovolemia, pode ocorrer uma redução acentuada da tensão arterial.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a insuficiência de Lapp lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Fertilização in vitro

Em casos únicos de fertilização *in vitro*, antagonistas do cálcio como a nifedipina têm sido associados a alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozóides que pode provocar uma diminuição da função do esperma. Nos homens com dificuldades sistemáticas de concepção de uma criança através da fertilização *in vitro*, e sempre que não haja outra explicação, os antagonistas do cálcio como a nifedipina devem ser considerados como possíveis causas.

4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interacção

A nifedipina é metabolizada através do sistema citocromo P450 3A4 (CYP3A4), presente na mucosa intestinal e no fígado. Os medicamentos conhecidos por inibirem ou induzirem esta enzima podem, por conseguinte, alterar a absorção (após administração oral) ou a eliminação da nifedipina.

Substâncias que induzem o CYP3A4

Rifampicina

A rifampicina induz fortemente o sistema CYP3A4. No caso de administração combinada com a rifampicina, a biodisponibilidade da nifedipina é acentuadamente reduzida (redução de 95% da AUC) e, portanto, a sua eficácia é enfraquecida. A administração combinada da nifedipina com a rifampicina é, portanto, contra-indicada.

Fenitoína

A fenitoína induz o sistema CYP3A4. No caso de administração combinada com a fenitoína, a biodisponibilidade da nifedipina é reduzida (redução de 70% da AUC) e, portanto, a sua eficácia é enfraquecida. Sempre que os dois medicamentos forem administrados em simultâneo, a resposta clínica à nifedipina deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se o aumento da nifedipina. Se for aumentada a dose de nifedipina durante a administração combinada dos dois medicamentos, deve ser ponderada a redução da dose de nifedipina quando o tratamento com fenitoína for interrompido.

Substâncias que inibem o CYP3A4

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o sistema CYP3A4. A administração combinada de sumo de toranja com nifedipina causa concentrações plasmáticas elevadas de nifedipina devido a uma diminuição do metabolismo na primeira passagem. Como consequência, o efeito de redução da tensão arterial da nifedipina pode ser aumentado. Após a ingestão regular de sumo de toranja,

este efeito pode prolongar-se durante pelo menos três dias após a última ingestão de sumo de toranja. A ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com nifedipina é desaconselhada (ver também a secção 5.2).

Cimetidina

Devido à inibição do sistema CYP3A4, a cimetidina aumenta a concentração plasmática da nifedipina, podendo, deste modo, ser potenciado o efeito anti-hipertensor da nifedipina. Isto deve ser tido em conta durante o tratamento de hipertensão.

Eritromicina, fluoxetina, inibidores da protease e derivados azólicos

Não foram realizados estudos clínicos de interacção entre a nifedipina e substâncias activas que inibem o sistema CYP3A4, como a eritromicina, a fluoxetina, os inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) e derivados azólicos (cetoconazol, itraconazol e fluconazol). Em relação a algumas destas substâncias, como a fluoxetina, a indinavir e a ritonavir, foi demonstrado que elas inibem o metabolismo da nifedipina *in vitro* mediado pelo CYP3A4. A administração combinada dos medicamentos mencionados com a nifedipina deve levar a um aumento substancial da biodisponibilidade da nifedipina, devido à diminuição do metabolismo na primeira passagem e da eliminação. Em caso de utilização simultânea, a tensão arterial deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Outras interacções com nifedipina

Carbamazepina, fenobarbitona e ácido valpróico

Foi demonstrado que algumas substâncias influenciam a concentração plasmática do antagonista do cálcio estruturalmente relacionado nimodipina, quer por indução enzimática (carbamazepina, fenobarbitona) quer por inibição enzimática (ácido valpróico). Portanto, não se pode excluir a diminuição ou aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina e, deste modo, a alteração da eficácia.

Medicamentos anti-hipertensores

O efeito de redução da tensão arterial da nifedipina pode ser induzido no caso da administração combinada com outros medicamentos anti-hipertensores.

No caso da administração combinada da nifedipina com medicamentos bloqueadores β , o doente deve ser cuidadosamente monitorizado uma vez que pode ocorrer uma hipotensão grave. Pode ainda ocorrer a deterioração da insuficiência cardíaca.

Quinidina

Alguns estudos revelam o aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina no caso da administração combinada com quinidina, embora outros não tenham revelado quaisquer efeitos nas propriedades farmacocinéticas da nifedipina. Se a quinidina for adicionada a uma terapia com nifedipina, a tensão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada. Caso necessário, a dose de nifedipina deve ser reduzida (ver também a subsecção “Efeitos do Nifedipine Pharmamatch retard noutras substâncias activas”).

Quinupristina/Dalfopristina

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipina pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina ($C_{\max}$: aumento de 33% em comparação com o placebo). Em caso de utilização simultânea dos dois medicamentos, a tensão arterial deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Diltiazem

O diltiazem reduz a eliminação da nifedipina. Deverá ter-se cuidado na utilização combinada dos dois medicamentos. Poderá ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Cisapride

A administração simultânea de cisapride e nifedipina pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de nifedipina. Em caso de utilização simultânea dos dois medicamentos, a tensão arterial deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Digoxina

A administração simultânea de nifedipina e digoxina pode levar à redução da eliminação da digoxina e, por conseguinte, a um aumento do nível de plasma da digoxina. Como precaução, o doente deve ser examinado quanto à existência de sintomas de sobredosagem da digoxina e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de glicósidos, tendo em conta a concentração plasmática da digoxina.

Quinidina

Em casos individuais, quando utilizada em combinação com a nifedipina, os níveis da quinidina no soro sanguíneo apresentaram-se suprimidos ou aumentaram após cessação do tratamento com nifedipina. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização dos níveis de plasma da quinidina. Caso necessário, recomenda-se o ajustamento da dose de quinidina no início do tratamento com nifedipina ou no caso da sua interrupção durante o tratamento com quinidina (ver também subsecção “Interacção de outros medicamentos com o Nifedipine Pharmamatch retard”).

Diuréticos

Quando a nifedipina é adicionada à terapia com um diurético, pode ocorrer a indução temporária de um efeito salurético e pode ser induzida uma hipocaliemia pré-existente.

Sulfato de magnésio intravenoso

Deve ser tida precaução ao administrar-se a nifedipina em combinação com o sulfato de magnésio intravenoso. Em casos individuais de utilização simultânea foi observado um bloqueio neuromuscular.

Tacrolimus

Foi demonstrado que o tacrolimus é metabolizado através do sistema citocromo P450 3A4. Os dados publicados mostram que em casos individuais, a dose de tacrolimus pode ser reduzida quando administrada em combinação com a nifedipina. No caso da administração combinada dos dois medicamentos, as concentrações plasmáticas do tacrolimus devem ser monitorizadas e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de tacrolimus.

Medicamentos que não influenciam o Nifedipine Pharmamatch retard ou que não são influenciados pelo Nifedipine Pharmamatch retard.

A administração combinada da nifedipina com 100 mg de ácido acetilsalicílico, benazepril, candesartan cilexetil, doxasozina, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidina, rosiglitazona ou triamtereno/hidroclorotiazida não afecta as propriedades farmacocinéticas da nifedipina.

A administração combinada de nifedipina com 100 mg de ácido acetilsalicílico não altera o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária ou no tempo de hemorragia. Quando utilizada em simultâneo, a nifedipina não afecta as propriedades farmacocinéticas do candesartan cilexetil, da cerivastatina ou do irbesartan.

Outros tipos de interacção

A nifedipina pode aumentar falsamente os valores espectrofotométricos do ácido vanilmandélico urinário. No entanto, as medições HPLC (cromatografia líquida de alta resolução) não são afectadas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não há informação adequada sobre a utilização de nifedipina em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, constituída por embriotoxicidade e efeitos teratogêneos em doses tóxicas para as mães. A nifedipina é contra-indicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

A nifedipina não deve ser utilizada em mulheres que pretendam engravidar num futuro próximo (ver secção 4.4).

Utilização em mulheres a amamentar

A nifedipina é excretada no leite materno em pequenas quantidades. Não se sabe se daí pode resultar um efeito farmacológico para a criança; no entanto, recomenda-se a interrupção da amamentação como medida de precaução.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nos doentes que sofrem tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas, o aumento do tempo de reacção pode afectar a capacidade de conduzir ou de operar máquinas. Tal ocorre especialmente no início do tratamento, no caso de alteração da medicação ou no caso de consumo simultâneo de álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são classificados quanto à sua frequência como muito frequentes (>10%); frequentes (1-10%); pouco frequentes (0.1-1%); raros (0.01-0.1%) ou muito raros incluindo comunicações isoladas (<0.01%).

As reacções adversas estão frequentemente relacionadas com a dosagem e ocorrem a maior parte das vezes nas primeiras semanas após o início da terapêutica.

Cardiopatias e Vasculopatias

- *Muito frequentes:* edema periférico, rubor (vermelhidão facial).
- *Frequentes:* angina em caso de interrupção abrupta da nifedipina, aumento da frequência ou agravamento da angina, agravação de isquemia miocárdial incluindo enfarte do miocárdio, palpitações (taquicardia – aceleração do ritmo cardíaco), insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, hipotensão ortostática.
- *Pouco frequentes:* arritmias ventriculares, perturbação da condução, exacerbação das arritmias supraventriculares, redução do fluxo sanguíneo digital em doentes com a síndrome de Raynaud.
- *Muito raros:* edema pulmonar, síncope, bloqueio cardíaco.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

- *Muito raros:* edema pulmonar

Doenças gastrointestinais:

- *Frequentes:* obstipação, náuseas.
- *Pouco frequentes:* refluxo esofágico em doentes com esclerose sistémica, hepatite alérgica, aumento da pressão da veia porta em doentes com cirrose alcoólica, aumento transitório das enzimas do fígado.
- *Raros:* egagropilos, hiperplasia gengival após tratamento de longo termo que regride completamente com a interrupção da nifedipina.

Doenças do sistema nervoso:

- *Pouco frequentes:* parestesia das extremidades (braços e pernas), contracção muscular dedos.
- *Muito raros:* depressão.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

- *Muito raros:* anemia aplástica, aumento do nível de potássio no soro sanguíneo quando a nifedipina é combinada com o propranolol.

Doenças endócrinas:

- *Raros:* ginecomastia em homens com mais de 50 anos; reversível com a interrupção do tratamento.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

- *Raros:* erupção cutânea.
- *Muito raros:* dermatite esfoliativa, síndrome *Steven-Johnsons*, eritema multiforme, urticária, dermatite medicamentosa permanente, pênfigo, fototoxicidade.

Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

- *Raros:* câibras.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

- *Pouco frequentes:* endométrio atrofico.
- *Muito raros:* enurese nocturna, deterioração aguda, reversível da função renal em doentes com insuficiência renal crónica.

Afecções oculares:

- *Pouco frequentes:* reacções nos olhos como dores, perturbações temporárias da visão

Afecções do ouvido e do labirinto:

- *Muito raros:* edema periorbital, zumbidos.

Perturbações gerias e alterações no local de administração:

- *Muito frequentes:* dores de cabeça, vertigens, confusão, sensação de pressão na cabeça.
- *Frequentes:* tonturas, cansaço.
- *Pouco frequentes:* febre nos primeiros dias após o início da terapia.

4.9 Sobredosagem

Efeitos clínicos

- A hipotensão grave devido à vasodilatação, e a taquicardia ou bradicardia são as manifestações mais prováveis de sobredosagem.
- Os distúrbios metabólicos incluem a hiperglicemia, acidose metabólica e hipocaliemia ou hipercaliemia.
- Os efeitos cardíacos podem incluir o bloqueio cardíaco, dissociação AV e assistolia, e choque cardiogénico com edema pulmonar.
- Outros efeitos tóxicos incluem náuseas, vómitos, sonolência, tonturas, confusão, letargia, rubor, hipoxia, dores de cabeça, manchas vermelhas no rosto, e perda de consciência até ao ponto de coma.

Tratamento

A prioridade é dada à eliminação da substância activa e à restauração de condições cardiovasculares estáveis. Após ingestão oral, é aconselhada a lavagem gástrica e se necessário, em combinação com irrigação do intestino delgado.

Em especial no caso de produtos de libertação prolongada (Nifedipine Pharmamatch retard) a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância activa, que, se assim não for, será inevitável.

Se a nifedipina for ingerida acidentalmente, deve ser dado carvão activado em doses de 25 g para os adultos e 10 g para crianças em cada 4 horas.

A hemodiálise é inútil, uma vez que a nifedipina não pode ser objecto de diálise. No entanto, recomenda-se a plasmáfereze (elevado nível de ligação às proteínas do plasma, volume de distribuição relativamente pequeno).

Devem ser monitorizados a tensão arterial, ECG, pressão arterial central, pressão pulmonar bloqueada, ureia e electrólitos.

A bradicardia pode ser tratada sintomaticamente com atropina ou com agentes simpaticomiméticos β , como a isoprenalina. Em caso de bradicardia com risco de vida, pode ser utilizado um *pacemaker* temporário.

A hipotensão devido a choque cardiogénico e vasodilatação arterial deve ser tratada com cálcio (10 a 20 ml de gluconato de cálcio a 10% administrado lentamente por via intravenosa, a ser repetido caso necessário). Em consequência deste tratamento, os níveis de cálcio sérico podem atingir ou exceder o limite máximo dos níveis normais. Se os efeitos forem inadequados, o tratamento pode continuar, com monitorização de ECG. Além disso, podem ser administrados simpaticomiméticos β , por ex. 0.2 mg de isoprenalina, administrados lentamente, por via intravenosa, ou como infusão contínua de 5 mg/min. Se com o cálcio e a isoprenalina for alcançado um aumento insuficiente da tensão arterial, devem ser administrados simpaticomiméticos de vasoconstrição como a dopamina ou a noradrenalina. A dosagem destes medicamentos deve ser determinada pela resposta do doente.

Os fluidos adicionais devem ser administrados com precaução para impedir uma sobrecarga cardíaca.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: C08CA05

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas do cálcio.

A nifedipina é uma antagonista do cálcio e possui um efeito espasmolítico na parede vascular sobretudo das artérias coronárias.

Devido ao relaxamento do músculo arterial, a nifedipina reduz a resistência periférica, levando a um melhoramento do fluxo sanguíneo periférico ao mesmo tempo que reduz a carga posterior. Por esta razão Nifedipine Pharmamatch retard é eficaz nos casos de angina de peito e de hipertensão.

Num estudo clínico, foi analisado o efeito dos comprimidos de libertação prolongada Nifedipine retard na morbilidade cardiovascular e cerebrovascular. O parâmetro final primário foi a combinação de ataque, enfarte de miocárdio (incluindo morte súbita), insuficiência cardíaca ou morte resultante de qualquer outra causa cardiovascular (parâmetro final composto). Este estudo prospectivo, randomizado, de dupla ocultação, foi realizado numa população média de doentes com hipertensão que, para além de uma tensão arterial de 150/95 mm/Hg ou superior ou de uma tensão arterial sistólica superior a 60 mm Hg, apresentava pelo menos um outro

factor de risco cardiovascular. Um total de 6.321 doentes (55-80 anos) foi tratado durante 3 a 4,8 anos com Nifedipine Retard ou com uma combinação normal de diuréticos (hidroclorotiazida 25 mg + amilorida 5 mg). Os resultados mostram que o Nifedipine Retard demonstra um efeito anti-hipertensor comparável e um efeito comparável no parâmetro composto acima mencionado.

A análise separada dos parâmetros individuais mostra pouca diferença de incidência entre os grupos tratados com nifedipina ou diuréticos de ataque (2,0% e 2,3%), enfarte de miocárdio (2,9% e 2,7%) e morte causada por outra doença cardiovascular (0,4% e 0,4%). A incidência de insuficiência cardíaca mostra uma diferença entre os dois tratamentos (0,9% e 0,3%). Tendo em conta a concepção do estudo, não é possível tirar conclusões dos resultados da análise separada. Além disso, o número de casos adversos sintomáticos relatados foi superior no grupo tratado com nifedipina do que no grupo de controlo. Tal poderia ser atribuído sobretudo ao aumento da incidência do edema periférico. O número de casos adversos graves, bem como o número de casos adversos relatados relacionados com o metabolismo, como hipocaliemia, hiponatremia e hiperuremia, foi mais baixo no grupo tratado com nifedipina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A nifedipina é rápida e praticamente toda absorvida (> 90%). A biodisponibilidade é aproximadamente de 40 a 60%.

Nifedipine Pharmamatch retard está formulado de forma a libertar a substância activa no intestino com uma taxa praticamente constante ao longo de um período de 16 a 18 horas. Portanto, os comprimidos são adequados para a sua administração uma vez por dia. Uma taxa de libertação praticamente constante oferece uma concentração de substância activa no plasma relativamente constante, sem grandes diferenças entre níveis máximos e mínimos.

Demora algum tempo (período de retardamento de 2 a 4 horas) até a substância activa se libertar dos comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard. Além disso, tal como acontece em toda a administração oral, a substância activa sofre um efeito de primeira passagem.

As concentrações no estado estacionário já foram atingidas após a administração do segundo comprimido Nifedipine Pharmamatch retard.

A administração combinada de sumo de toranja reduz o efeito de primeira passagem na nifedipina (consulte a secção 4.5).

As propriedades farmacocinéticas da nifedipina no comprimido Nifedipine Pharmamatch retard são lineares num intervalo de dosagem de 30 a 180 mg. Com base nos resultados dos estudos de bioequivalência, os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg e 60 mg podem ser considerados bioequivalentes ao produto de referência Adalat OROS em condições de jejum ou com alimentos.

Uma vez que foi demonstrado que os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard são bioequivalentes ao produto que contém nifedipina, constituído pelos comprimidos Adalat OROS, os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard e os comprimidos Adalat OROS podem ser sempre mutuamente substituídos.

Distribuição

A nifedipina e os seus metabolitos ligam-se principalmente às proteínas do plasma (92-98%).

Metabolismo

A nifedipina sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado de 30 a 40%.

A nifedipina é praticamente toda metabolizada (> 90%); aproximadamente 70-80% é excretada na urina.

Os dois principais metabolitos são o ácido carbónico-piridina-3 e o ácido carbónico-piridina- 2-hidroximetil ou, dependendo do pH, a sua forma lactona. Os metabolitos são farmacologicamente inactivos e não tóxicos.

Eliminação

A nifedipina tem um tempo de semi-vida curto de aproximadamente 2 a 4 horas. Após a libertação e absorção da dose final, a concentração plasmática diminui, apresentando os mesmos

valores de semi-vida observados com formulações orais. Nos doentes com insuficiência hepática, a semi-vida de eliminação é claramente prolongada e a eliminação total reduzida. Em casos graves, pode ser necessária a redução da dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos realizados com ratos, ratinhos e coelhos, uma dose que era tóxica para as mães induziu efeitos teratogêneos em alguns casos e embriotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Carbómero, dióxido de silício coloidal (E551), hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E572), copolímero de ácido metacrílico, macrogol, povidona (E1201), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E533b) e dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de cartão contendo embalagens “blister” feitas de PVC/PVDC e película de alumínio. Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch, 30 mg, estão disponíveis como comprimidos de libertação prolongada numa embalagem calendário de 28 comprimidos (2 embalagens “blister” de 14 comprimidos).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Países Baixos

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

RVG 31822 – Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimidos de libertação prolongada

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

29 de Novembro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido de libertação prolongada contém 60 mg de nifedipina.

Excipientes:

Dióxido de titânio (E171): corante

Óxido de ferro vermelho (E172): corante

Lista completa dos excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos de libertação prolongada.

Comprimidos redondos, biconvexos, de cor vermelha pálida.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento sintomático da angina de peito estável crónica como monoterapia ou em combinação com um bloqueador beta.

Tratamento de todos os graus de hipertensão.

4.2 Posologia e modo de administração

Administração oral.

O tratamento deve ser titulado de forma a obter os melhores resultados de acordo com as necessidades individuais do doente.

A dosagem padrão deve ser gradualmente aumentada, dependendo dos sintomas clínicos.

Recomenda-se a seguinte posologia para os adultos:

Para a angina de peito estável crónica (angina induzida pelo esforço):

A dose inicial recomendada é de um comprimido de 30 mg uma vez por dia. A dosagem poderá ser aumentada de acordo com as necessidades individuais até ao máximo de 90 mg uma vez por dia.

Para a hipertensão:

A dose inicial recomendada é de um comprimido de 30 mg uma vez por dia. Caso necessário, a dosagem poderá ser aumentada de acordo com as necessidades individuais até ao máximo de 90 mg uma vez por dia.

Os comprimidos devem ser engolidos inteiros e não devem ser trincados, mastigados ou esmagados. De preferência, os comprimidos devem ser administrados de manhã com um copo de água (e não de sumo de toranja; ver também a secção 4.5).

O médico responsável pelo tratamento deverá decidir sobre a duração do tratamento.

Os doentes que mudarem de outros antagonistas do cálcio devem iniciar a terapia na dose inicial recomendada de 30mg de Nifedipine Pharmamatch retard uma vez por dia. A posterior titulação para uma dose superior poderá iniciar-se de acordo com as condições clínicas

Insuficiência hepática:

Nos doentes com insuficiência hepática, é necessário um controlo rigoroso e, em casos muito graves, poderá ser necessária uma redução da dose.

Insuficiência renal:

Os doentes com insuficiência renal não devem necessitar de ajustamento da dosagem.

Crianças e adolescentes:

A nifedipina não é recomendada para utilização em crianças e adolescentes devido à insuficiência dos dados existentes em matéria de segurança e de eficácia.

4.3 Contra-indicações

- Hipersensibilidade à nifedipina ou a outras dihidropiridinas, ou a qualquer um dos excipientes.
- Gravidez (Ver secção 4.6).
- Choque cardiogénico, estenose aórtica clinicamente significativa, angina de peito instável, ou durante ou antes de decorrido um mês após um enfarte do miocárdio.
- A utilização de rifampicina.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Em casos excepcionais, a utilização de nifedipina pode provocar problemas graves de angina de peito, provavelmente devido à absorção rápida e a um decréscimo excessivamente rápido da tensão arterial. Sempre que isso aconteça, o médico responsável pelo tratamento deve ser imediatamente informado e o tratamento com nifedipina deve ser interrompido.

A nifedipina pode agravar uma *insuficiência cardíaca* em:

- doentes com uma obstrução de infundíbulo, nos quais ocorre por vezes um aumento do gradiente da insuficiência (por ex. estenose aórtica) (Ver secção 4.3);
- doentes com uma insuficiência cardíaca do lado direito, nos quais em alguns casos ocorre uma diminuição da eficiência cardíaca, acompanhada de um aumento da retenção de fluidos.

A nifedipina deve ser utilizada com precaução em doentes com (ameaça de) isquemia nos dedos das mãos e/ou dos pés, porque esta pode agravar-se devido à diminuição da perfusão dos tecidos, decorrente de uma pressão de perfusão mais baixa.

Nos doentes com diarreia, é menor o tempo de permanência do comprimido no tracto gastrointestinal e, consequentemente, a duração da sua acção.

Uma vez que os sintomas de obstrução podem ocorrer em doentes com estreitamento gastrointestinal grave pré-existente, o Nifedipine Pharmamatch retard não deve ser administrado a estes doentes. Os sintomas de obstrução também têm sido observados em doentes a quem não foi diagnosticado um estreitamento gastrointestinal. O Nifedipine Pharmamatch retard também não deve ser prescrito a doentes com *Kock pouch* (ileostomia após proctocolectomia).

É necessário um especial cuidado no caso de uma tensão arterial muito baixa (hipotensão grave com pressão sistólica inferior a 90 mm/Hg).

É necessária precaução nos doentes com hipotensão, uma vez que há um risco de maior redução da tensão arterial.

A possibilidade de um efeito aditivo traduzido numa hipotensão postural deve ser tida em conta quando se utilizar Nifedipine Pharmamatch retard em combinação com outros medicamentos

bloqueadores beta e agentes anti-hipertensores. O Nifedipine Pharmamatch retard não impede eventuais efeitos de retorno após a cessação de outra terapia anti-hipertensora.

Não deve ser utilizado para prevenção secundária do enfarte do miocárdio.

Não deve ser utilizado em ataques fulminantes de angina.

Não foi estabelecida a segurança da utilização na hipertensão maligna.

Os doentes diabéticos que tomam Nifedipine Pharmamatch retard podem necessitar de ajustamento do seu controlo. Nos doentes com eventual hiperglicemia, a nifedipina deve ser administrada com precaução.

Nos doentes em diálise com hipertensão maligna e hipovolemia, pode ocorrer uma redução acentuada da tensão arterial.

Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, a insuficiência de Lapp lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Fertilização in vitro

Em casos únicos de fertilização *in vitro*, antagonistas do cálcio como a nifedipina têm sido associados a alterações bioquímicas reversíveis na secção da cabeça dos espermatozóides que pode provocar uma diminuição da função do esperma. Nos homens com dificuldades sistemáticas de concepção de uma criança através da fertilização *in vitro*, e sempre que não haja outra explicação, os antagonistas do cálcio como a nifedipina devem ser considerados como possíveis causas.

4.5 Interações com outros medicamentos e outras formas de interacção

A nifedipina é metabolizada através do sistema citocromo P450 3A4 (CYP3A4), presente na mucosa intestinal e no fígado. Os medicamentos conhecidos por inibirem ou induzirem esta enzima podem, por conseguinte, alterar a absorção (após administração oral) ou a eliminação da nifedipina.

Substâncias que induzem o CYP3A4

Rifampicina

A rifampicina induz fortemente o sistema CYP3A4. No caso de administração combinada com a rifampicina, a biodisponibilidade da nifedipina é acentuadamente reduzida (redução de 95% da AUC) e, portanto, a sua eficácia é enfraquecida. A administração combinada da nifedipina com a rifampicina é, portanto, contra-indicada.

Fenitoína

A fenitoína induz o sistema CYP3A4. No caso de administração combinada com a fenitoína, a biodisponibilidade da nifedipina é reduzida (redução de 70% da AUC) e, portanto, a sua eficácia é enfraquecida. Sempre que os dois medicamentos forem administrados em simultâneo, a resposta clínica à nifedipina deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se o aumento da nifedipina. Se for aumentada a dose de nifedipina durante a administração combinada dos dois medicamentos, deve ser ponderada a redução da dose de nifedipina quando o tratamento com fenitoína for interrompido.

Substâncias que inibem o CYP3A4

Sumo de toranja

O sumo de toranja inibe o sistema CYP3A4. A administração combinada de sumo de toranja com nifedipina causa concentrações plasmáticas elevadas de nifedipina devido a uma diminuição do metabolismo na primeira passagem. Como consequência, o efeito de redução da tensão arterial da nifedipina pode ser aumentado. Após a ingestão regular de sumo de toranja,

este efeito pode prolongar-se durante pelo menos três dias após a última ingestão de sumo de toranja. A ingestão de sumo de toranja durante o tratamento com nifedipina é desaconselhada (ver também a secção 5.2).

Cimetidina

Devido à inibição do sistema CYP3A4, a cimetidina aumenta a concentração plasmática da nifedipina, podendo, deste modo, ser potenciado o efeito anti-hipertensor da nifedipina. Isto deve ser tido em conta durante o tratamento de hipertensão.

Eritromicina, fluoxetina, inibidores da protease e derivados azólicos

Não foram realizados estudos clínicos de interacção entre a nifedipina e substância activa que inibem o sistema CYP3A4, como a eritromicina, a fluoxetina, os inibidores da protease (amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir) e derivados azólicos (cetoconazol, itraconazol e fluconazol). Em relação a algumas destas substâncias, como a fluoxetina, a indinavir e a ritonavir, foi demonstrado que elas inibem o metabolismo da nifedipina *in vitro* mediado pelo CYP3A4. A administração combinada dos medicamentos mencionados com a nifedipina deve levar a um aumento substancial da biodisponibilidade da nifedipina, devido à diminuição do metabolismo na primeira passagem e da eliminação. Em caso de utilização simultânea, a tensão arterial deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Outras interacções com nifedipina

Carbamazepina, fenobarbitona e ácido valpróico

Foi demonstrado que algumas substâncias influenciam a concentração plasmática do antagonista do cálcio estruturalmente relacionado nimodipina, quer por indução enzimática (carbamazepina, fenobarbitona) quer por inibição enzimática (ácido valpróico). Portanto, não se pode excluir a diminuição ou aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina e, deste modo, a alteração da eficácia.

Medicamentos anti-hipertensores

O efeito de redução da tensão arterial da nifedipina pode ser induzido no caso da administração combinada com outros medicamentos anti-hipertensores.

No caso da administração combinada da nifedipina com medicamentos bloqueadores β , o doente deve ser cuidadosamente monitorizado uma vez que pode ocorrer uma hipotensão grave. Pode ainda ocorrer a deterioração da insuficiência cardíaca.

Quinidina

Alguns estudos revelam o aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina no caso da administração combinada com quinidina, embora outros não tenham revelado quaisquer efeitos nas propriedades farmacocinéticas da nifedipina. Se a quinidina for adicionada a uma terapia com nifedipina, a tensão arterial deve ser cuidadosamente monitorizada. Caso necessário, a dose de nifedipina deve ser reduzida (ver também a subsecção “Efeitos do Nifedipine Pharmamatch retard noutras substância activa”).

Quinupristina/Dalfopristina

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipina pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas da nifedipina ($C_{\max}$: aumento de 33% em comparação com o placebo). Em caso de utilização simultânea dos dois medicamentos, a tensão arterial deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Diltiazem

O diltiazem reduz a eliminação da nifedipina. Deverá ter-se cuidado na utilização combinada dos dois medicamentos. Poderá ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Cisapride

A administração simultânea de cisapride e nifedipina pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de nifedipina. Em caso de utilização simultânea dos dois medicamentos, a tensão

arterial deve ser monitorizada e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de nifedipina.

Digoxina

A administração simultânea de nifedipina e digoxina pode levar à redução da eliminação da digoxina e, por conseguinte, a um aumento do nível de plasma da digoxina. Como precaução, o doente deve ser examinado quanto à existência de sintomas de sobredosagem da digoxina e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de glicósidos, tendo em conta a concentração plasmática da digoxina.

Quinidina

Em casos individuais, quando utilizada em combinação com a nifedipina, os níveis da quinidina no soro sanguíneo apresentaram-se suprimidos ou aumentaram após cessação do tratamento com nifedipina. Por conseguinte, recomenda-se a monitorização dos níveis de plasma da quinidina. Caso necessário, recomenda-se o ajustamento da dose de quinidina no início do tratamento com nifedipina ou no caso da sua interrupção durante o tratamento com quinidina (ver também subsecção “Interacção de outros medicamentos com o Nifedipine Pharmamatch retard”).

Diuréticos

Quando a nifedipina é adicionada à terapia com um diurético, pode ocorrer a indução temporária de um efeito salurético e pode ser induzida uma hipocaliemia pré-existente.

Sulfato de magnésio intravenoso

Deve ser tida precaução ao administrar-se a nifedipina em combinação com o sulfato de magnésio intravenoso. Em casos individuais de utilização simultânea foi observado um bloqueio neuromuscular.

Tacrolimus

Foi demonstrado que o tacrolimus é metabolizado através do sistema citocromo P450 3A4. Os dados publicados mostram que em casos individuais, a dose de tacrolimus pode ser reduzida quando administrada em combinação com a nifedipina. No caso da administração combinada dos dois medicamentos, as concentrações plasmáticas do tacrolimus devem ser monitorizadas e, caso necessário, deve ponderar-se a redução da dose de tacrolimus.

Medicamentos que não influenciam o Nifedipine Pharmamatch retard ou que não são influenciados pelo Nifedipine Pharmamatch retard.

A administração combinada da nifedipina com 100 mg de ácido acetilsalicílico, benazepril, candesartan cilexetil, doxazosina, omeprazol, orlistat, pantoprazol, ranitidina, rosiglitazona ou triamtereno/hidroclorotiazida não afecta as propriedades farmacocinéticas da nifedipina.

A administração combinada de nifedipina com 100 mg de ácido acetilsalicílico não altera o efeito do ácido acetilsalicílico na agregação plaquetária ou no tempo de hemorragia. Quando utilizada em simultâneo, a nifedipina não afecta as propriedades farmacocinéticas do candesartan cilexetil, da cerivastatina ou do irbesartan.

Outros tipos de interacção

A nifedipina pode aumentar falsamente os valores espectrofotométricos do ácido vanilmandélico urinário. No entanto, as medições HPLC (cromatografia líquida de alta resolução) não são afectadas.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não há informação adequada sobre a utilização de nifedipina em mulheres grávidas. Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, constituída por embriotoxicidade e efeitos teratogêneos em doses tóxicas para as mães. A nifedipina é contra-indicada durante a gravidez (ver secção 4.3).

A nifedipina não deve ser utilizada em mulheres que pretendem engravidar num futuro próximo (ver secção 4.4).

Utilização em mulheres a amamentar

A nifedipina é excretada no leite materno em pequenas quantidades. Não se sabe se daí pode resultar um efeito farmacológico para a criança; no entanto, recomenda-se a interrupção da amamentação como medida de precaução.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Nos doentes que sofrem tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas, o aumento do tempo de reacção pode afectar a capacidade de conduzir ou de operar máquinas. Tal ocorre especialmente no início do tratamento, no caso de alteração da medicação ou no caso de consumo simultâneo de álcool.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos indesejáveis são classificados quanto à sua frequência como muito frequentes (>10%); frequentes (1-10%); pouco frequentes (0.1-1%); raros (0.01-0.1%) ou muito raros incluindo comunicações isoladas (<0.01%).

As reacções adversas estão frequentemente relacionadas com a dosagem e ocorrem a maior parte das vezes nas primeiras semanas após o início da terapêutica.

Cardiopatias e Vasculopatias

- *Muito frequentes:* edema periférico, rubor (vermelhidão facial).
- *Frequentes:* angina em caso de interrupção abrupta da nifedipina, aumento da frequência ou agravamento da angina, agravação de isquemia miocárdica incluindo enfarte do miocárdio, palpitações (taquicardia – aceleração do ritmo cardíaco), insuficiência cardíaca congestiva, hipotensão, hipotensão ortostática.
- *Pouco frequentes:* arritmias ventriculares, perturbação da condução, exacerbação das arritmias supraventriculares, redução do fluxo sanguíneo digital em doentes com a síndrome de Raynaud.
- *Muito raros:* edema pulmonar, síncope, bloqueio cardíaco.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino:

- *Muito raros:* edema pulmonar

Doenças gastrointestinais:

- *Frequentes:* obstipação, náuseas.
- *Pouco frequentes:* refluxo esofágico em doentes com esclerose sistémica, hepatite alérgica, aumento da pressão da veia porta em doentes com cirrose alcoólica, aumento transitório das enzimas do fígado.
- *Raros:* egagropilos, hiperplasia gengival após tratamento de longo termo que regride completamente com a interrupção da nifedipina.

Doenças do sistema nervoso:

- *Pouco frequentes:* parestesia das extremidades (braços e pernas), contração muscular dedos.

- *Muito raros:* depressão.

Doenças do sangue e do sistema linfático:

- *Muito raros:* anemia aplástica, aumento do nível de potássio no soro sanguíneo quando a nifedipina é combinada com o propranolol.

Doenças endócrinas:

- *Raros:* ginecomastia em homens com mais de 50 anos; reversível com a interrupção do tratamento.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

- *Raros:* erupção cutânea.

- *Muito raros:* dermatite esfoliativa, síndrome *Steven-Johnsons*, eritema multiforme, urticária, dermatite medicamentosa permanente, pênfigo, fototoxicidade.

Afecções músculo-esqueléticas e dos tecidos conjuntivos:

- *Raros:* câibras.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

- *Pouco frequentes:* endométrio atrófico.

- *Muito raros:* enurese noturna, deterioração aguda, reversível da função renal em doentes com insuficiência renal crónica.

Afecções oculares:

- *Pouco frequentes:* reacções nos olhos como dores, perturbações temporárias da visão

Afecções do ouvido e do labirinto:

- *Muito raros:* edema periorbital, zumbidos.

Perturbações gerais e alterações no local de administração:

- *Muito frequentes:* dores de cabeça, vertigens, confusão, sensação de pressão na cabeça.

- *Frequentes:* tonturas, cansaço.

- *Pouco frequentes:* febre nos primeiros dias após o início da terapia.

4.9 Sobredosagem

Efeitos clínicos

- A hipotensão grave devido à vasodilatação, e a taquicardia ou bradicardia são as manifestações mais prováveis de sobredosagem.
- Os distúrbios metabólicos incluem a hiperglicemia, acidose metabólica e hipocaliemia ou hipercaliemia.
- Os efeitos cardíacos podem incluir o bloqueio cardíaco, dissociação AV e assistolia, e choque cardiogénico com edema pulmonar.
- Outros efeitos tóxicos incluem náuseas, vômitos, sonolência, tonturas, confusão, letargia, rubor, hipoxia, dores de cabeça, manchas vermelhas no rosto, e perda de consciência até ao ponto de coma.

Tratamento

A prioridade é dada à eliminação da substância activa e à restauração de condições cardiovasculares estáveis. Após ingestão oral, é aconselhada a lavagem gástrica e se necessário, em combinação com irrigação do intestino delgado.

Em especial no caso de produtos de libertação prolongada (Nifedipine Pharmamatch retard) a eliminação deve ser mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância activa, que, se assim não for, será inevitável.

Se a nifedipina for ingerida acidentalmente, deve ser dado carvão activado em doses de 25 g para os adultos e 10 g para crianças em cada 4 horas.

A hemodiálise é inútil, uma vez que a nifedipina não pode ser objecto de diálise. No entanto, recomenda-se a plasmaferese (elevado nível de ligação às proteínas do plasma, volume de distribuição relativamente pequeno).

Devem ser monitorizados a tensão arterial, ECG, pressão arterial central, pressão pulmonar bloqueada, ureia e electrólitos.

A bradicardia pode ser tratada sintomaticamente com atropina ou com agentes simpaticomiméticos β , como a isoprenalina. Em caso de bradicardia com risco de vida, pode ser utilizado um *pacemaker* temporário.

A hipotensão devido a choque cardiogénico e vasodilatação arterial deve ser tratada com cálcio (10 a 20 ml de gluconato de cálcio a 10% administrado lentamente por via intravenosa, a ser repetido caso necessário). Em consequência deste tratamento, os níveis de cálcio sérico podem atingir ou exceder o limite máximo dos níveis normais. Se os efeitos forem inadequados, o tratamento pode continuar, com monitorização de ECG. Além disso, podem ser administrados simpaticomiméticos β , por ex. 0.2 mg de isoprenalina, administrados lentamente, por via intravenosa, ou como infusão contínua de 5 mg/min. Se com o cálcio e a isoprenalina for alcançado um aumento insuficiente da tensão arterial, devem ser administrados simpaticomiméticos de vasoconstrição como a dopamina ou a noradrenalina. A dosagem destes medicamentos deve ser determinada pela resposta do doente.

Os fluidos adicionais devem ser administrados com precaução para impedir uma sobrecarga cardíaca.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Código ATC: C08CA05

Grupo farmacoterapêutico: Antagonistas do cálcio.

A nifedipina é uma antagonista do cálcio e possui um efeito espasmolítico na parede vascular sobretudo das artérias coronárias.

Devido ao relaxamento do músculo arterial, a nifedipina reduz a resistência periférica, levando a um melhoramento do fluxo sanguíneo periférico ao mesmo tempo que reduz a carga posterior. Por esta razão o Nifedipine Pharmamatch retard é eficaz nos casos de angina de peito e de hipertensão.

Num estudo clínico, foi analisado o efeito dos comprimidos de libertação prolongada Nifedipine retard na morbilidade cardiovascular e cerebrovascular. O parâmetro final primário foi a combinação de ataque, enfarte de miocárdio (incluindo morte súbita), insuficiência cardíaca ou morte resultante de qualquer outra causa cardiovascular (parâmetro final composto).

Este estudo prospectivo, randomizado, de dupla ocultação, foi realizado numa população média de doentes com hipertensão que, para além de uma tensão arterial de 150/95 mm/Hg ou superior ou de uma tensão arterial sistólica superior a 60 mm Hg, apresentava pelo menos um outro factor de risco cardiovascular. Um total de 6.321 doentes (55-80 anos) foi tratado durante 3 a

4,8 anos com Nifedipine Retard ou com uma combinação normal de diuréticos (hidroclorotiazida 25 mg + amilorida 5 mg). Os resultados mostram que o Nifedipine Retard demonstra um efeito anti-hipertensor comparável e um efeito comparável no parâmetro composto acima mencionado.

A análise separada dos parâmetros individuais mostra pouca diferença de incidência entre os grupos tratados com nifedipina ou diuréticos de ataque (2,0% e 2,3%), enfarte de miocárdio (2,9% e 2,7%) e morte causada por outra doença cardiovascular (0,4% e 0,4%). A incidência de insuficiência cardíaca mostra uma diferença entre os dois tratamentos (0,9% e 0,3%). Tendo em conta a concepção do estudo, não é possível tirar conclusões dos resultados da análise separada. Além disso, o número de casos adversos sintomáticos relatados foi superior no grupo tratado com nifedipina do que no grupo de controlo. Tal poderia ser atribuído sobretudo ao aumento da incidência do edema periférico. O número de casos adversos graves, bem como o número de casos adversos relatados relacionados com o metabolismo, como hipocaliemia, hiponatremia e hiperuremia, foi mais baixo no grupo tratado com nifedipina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A nifedipina é rápida e praticamente toda absorvida (> 90%). A biodisponibilidade é aproximadamente de 40 a 60%.

Nifedipine Pharmamatch retard está formulado de forma a libertar a substância activa no intestino com uma taxa praticamente constante ao longo de um período de 16 a 18 horas.

Portanto, os comprimidos são adequados para a sua administração uma vez por dia. Uma taxa de libertação praticamente constante oferece uma concentração de substância activa no plasma relativamente constante, sem grandes diferenças entre níveis máximos e mínimos.

Demora algum tempo (período de retardamento de 2 a 4 horas) até a substância activa se libertar dos comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard. Além disso, tal como acontece em toda a administração oral, a substância activa sofre um efeito de primeira passagem.

As concentrações no estado estacionário já foram atingidas após a administração do segundo comprimido Nifedipine Pharmamatch retard.

A administração combinada de sumo de toranja reduz o efeito de primeira passagem na nifedipina (consulte a secção 4.5).

As propriedades farmacocinéticas da nifedipina no comprimido Nifedipine Pharmamatch retard são lineares num intervalo de dosagem de 30 a 180 mg. Com base nos resultados dos estudos de bioequivalência, os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg e 60 mg podem ser considerados bioequivalentes ao produto de referência Adalat OROS em condições de jejum ou com alimentos.

Uma vez que foi demonstrado que os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard são bioequivalentes ao produto que contém nifedipina, constituído pelos comprimidos Adalat OROS, os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard e os comprimidos Adalat OROS podem ser sempre mutuamente substituídos.

Distribuição

A nifedipina e os seus metabolitos ligam-se principalmente às proteínas do plasma (92-98%).

Metabolismo

A nifedipina sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado de 30 a 40%.

A nifedipina é praticamente toda metabolizada (> 90%); aproximadamente 70-80% é excretada na urina.

Os dois principais metabolitos são o ácido carbónico-piridina-3 e o ácido carbónico-piridina- 2-hidroximetil ou, dependendo do pH, a sua forma lactona. Os metabolitos são farmacologicamente inactivos e não tóxicos.

Eliminação

A nifedipina tem um tempo de semi-vida curto de aproximadamente 2 a 4 horas. Após a libertação e absorção da dose final, a concentração plasmática diminui, apresentando os mesmos

valores de semi-vida observados com formulações orais. Nos doentes com insuficiência hepática, a semi-vida de eliminação é claramente prolongada e a eliminação total reduzida. Em casos graves, pode ser necessária a redução da dose.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade e potencial carcinogénico.

Em estudos realizados com ratos, ratinhos e coelhos, uma dose que era tóxica para as mães induziu efeitos teratogénicos em alguns casos e embriotoxicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Carbómero, dióxido de silício coloidal (E551), hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E572), copolímero de ácido metacrílico, macrogol, povidona (E1201), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E533b) e dióxido de titânio (E171).

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar na embalagem original.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Caixa de cartão contendo embalagens “blister” feitas de PVC/PVDC e película de alumínio. Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch, 60 mg, estão disponíveis como comprimidos de libertação prolongada numa embalagem calendário de 28 comprimidos (2 embalagens “blister” de 14 comprimidos).

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Países Baixos

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

RVG 31823 – Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimidos de libertação prolongada

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO

29 de Novembro de 2004

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimidos de liberação prolongada
Nifedipina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRNCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contém: 30 mg de nifedipina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Carbômero, dióxido de silício coloidal (E551), hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E572), copolímero de ácido metacrílico, macrogol, povidona (E1201), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E533b) e dióxido de titânio (E171).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de liberação prolongada.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo .

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(IS), SE NECESSÁRIO

Contém lactose.

8. PRAZO DE VALIDADE

Não utilizar depois de:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Países Baixos

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote no.:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INFORMAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

FITAS CONTENTORAS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimidos de liberação prolongada
Nifedipina.

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PM

3. PRAZO DE VALIDADE

Exp:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS INFORMAÇÕES

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA EXTERIOR****1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO**

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimidos de liberação prolongada
Nifedipina

2. DESCRIÇÃO DO(S) PRNCÍPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contém: 60 mg de nifedipina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Carbômero, dióxido de silício coloidal (E551), hipromelose (E464), lactose, mono-hidratada estearato de magnésio (E572), copolímero de ácido metacrílico, macrogol, povidona (E1201), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E533b) e dióxido de titânio (E171).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

28 comprimidos de liberação prolongada.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Uso oral.
Consultar o folheto informativo .

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

7. OUTRA(S) ADVERTÊNCIA(S) ESPECIAL(IS), SE NECESSÁRIO

Contém lactose.

8. PRAZO DE VALIDADE

Não utilizar depois de:

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar na embalagem original.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE FOR CASO DISSO

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pharmamatch BV
Stationsweg Oost 281D
3930 EB Woudenberg
Países Baixos

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote no.:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

**INFORMAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

FITAS CONTENTORAS

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimidos de liberação prolongada
Nifedipina.

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

PM

3. PRAZO DE VALIDADE

Exp:

4. NÚMERO DO LOTE

Lote:

5. OUTRAS INFORMAÇÕES

FOLHETO INFORMATIVO

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimidos de libertação prolongada

Nifedipina

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Nifedipine Pharmamatch retard e para que é utilizado
2. Antes de tomar Nifedipine Pharmamatch retard
3. Como tomar Nifedipine Pharmamatch retard
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar o Nifedipine Pharmamatch retard
6. Outras informações

1. O QUE É NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD E PARA QUE É UTILIZADO

Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch são fornecidos em embalagens “blister” de 28 unidades.

A nifedipina faz parte de um grupo de medicamentos que relaxam e dilatam os vasos sanguíneos (antagonistas do cálcio). Ao fazê-lo, o fluxo do sangue para o coração e para os membros melhora, baixando a tensão arterial e prevenindo as dores no peito (angina de peito).

- Nifedipine Pharmamatch retard é utilizado para reduzir a frequência da ocorrência de uma dor no peito forte e intensa, causada por uma insuficiência de oxigénio no músculo do coração (angina de peito). Nifedipine Pharmamatch retard pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com um medicamento de outro grupo de medicamentos denominados bloqueadores β .
- Nifedipine Pharmamatch retard é utilizado para tratar a tensão arterial elevada (hipertensão).

2. ANTES DE TOMAR NIFEDIPINE PHARMAMATCH

Não tome Nifedipine Pharmamatch retard:

- se tem alergia (hipersensibilidade) à nifedipina ou a qualquer outro componente do Nifedipine Pharmamatch retard.
- se está grávida.
- se sofreu um colapso causado por um problema cardíaco (choque cardiogénico)
- se tem um estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- se sofre de angina de peito instável.
- se teve um ataque cardíaco há menos de um mês.
- se utiliza a rifampicina (medicamento utilizado em certas infeções).

Tome especial cuidado com Nifedipine Pharmamatch retard

- se sofre de fluxo sanguíneo reduzido para os dedos das mãos e/ou dos pés, provocado por um estreitamento das veias (isquemia). A nifedipina pode agravar o fluxo sanguíneo reduzido.
- se sente dores no peito intensas, ou se as dores no peito se agravarem. Nesse caso, deve deixar de tomar Nifedipine Pharmamatch retard e consultar o seu médico.

- se a força bombeadora do coração é insuficiente (insuficiência cardíaca). A nifedipina pode agravar uma insuficiência cardíaca existente.
- se sofre de diarreia. A duração da acção da nifedipina pode ser reduzida.
- se tem um estreitamento do tracto gastrointestinal grave. Pode ocorrer obstipação (obstrução). Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard não devem ser receitados a estes doentes.
- se utiliza um estoma. Não pode utilizar este medicamento nesse caso.
- em caso de fertilização *in vitro* (IVF). A nifedipina pode reduzir a possibilidade de concepção.
- se tem tensão arterial baixa (hipotensão). A nifedipina pode baixar ainda mais a tensão arterial.
- se tem diabetes. Os diabéticos que utilizam Nifedipine Pharmamatch retard podem necessitar de ajustar o seu controlo.
- se utiliza outros medicamentos para tensão arterial alta, uma vez que estes medicamentos podem aumentar o efeito do Nifedipine Pharmamatch retard na tensão arterial.
- se a sua tensão arterial continua a aumentar apesar do tratamento (hipertensão maligna).

Não deve utilizar Nifedipine Pharmamatch retard para tratar um ataque de angina, mas para reduzir a frequência da angina ao longo do tempo.

Não deve utilizar Nifedipine Pharmamatch retard para prevenção secundária de um ataque cardíaco.

Dosagem no caso de função hepática reduzida

Se a sua função hepática é mais reduzida do que o normal, o seu médico pode receitar uma dosagem inferior.

Dosagem no caso de função renal reduzida

Os doentes com insuficiência renal não devem necessitar de ajustamento da dosagem.

Os doentes que recebem diálise renal e têm uma tensão arterial muito alta e um volume sanguíneo baixo podem sentir uma queda repentina na tensão arterial ao tomarem Nifedipine Pharmamatch retard. Se se encontra em diálise renal, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Utilização em crianças

A nifedipina não é recomendada para utilização em crianças

Tomar Nifedipine Pharmamatch retard com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente quaisquer outros medicamentos, nomeadamente rifampicina, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Tomar Nifedipine Pharmamatch retard com alimentos e bebidas

O efeito de redução da tensão arterial da nifedipina pode ser exacerbado devido à ingestão de sumo de toranja. É desaconselhado o consumo de sumo de toranja durante o tratamento com Nifedipine Pharmamatch retard.

Recomenda-se que tome os comprimidos Nifedipine Pharmamatch de manhã com um copo de água (não tome com sumo de toranja).

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Gravidez

A segurança da utilização da nifedipina durante a gravidez não foi estabelecida. A nifedipina é contraindicada durante a gravidez e é desaconselhada em mulheres que pretendam engravidar num futuro próximo.

Aleitamento

Uma pequena parte da nifedipina passa para o leite materno. Não se sabe se tal pode produzir qualquer efeito na criança. Como precaução, recomenda-se a interrupção do aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A nifedipina pode causar tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas, em especial no início da terapêutica, após a mudança de medicação ou quando ingerida com álcool. Portanto, a capacidade de conduzir veículos ou de utilização de máquinas pode ser reduzida.

Informação importante sobre alguns dos componentes do Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard contém lactose. Se lhe foi dito pelo seu médico que é intolerante a alguns açúcares, deve consultá-lo antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR O NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosagem

Deve tomar sempre o Nifedipine Pharmamatch retard de acordo com as indicações do médico. Se tiver dúvidas, deve consultar o seu médico ou farmacêutico.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 30 mg uma vez por dia. Caso necessário, o seu médico poderá aumentar a dosagem para 90 mg uma vez por dia.

Como tomar

Não deve mastigar ou partir os comprimidos. Recomenda-se que tome os comprimidos de manhã com um copo de água (não tome com sumo de toranja).

Duração do tratamento

O seu médico determinará a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico.

Se tomar mais Nifedipine Pharmamatch retard do que deveria

Se tomar mais Nifedipine Pharmamatch retard do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Poderá ser necessária a eliminação do produto e a restauração de condições cardiovasculares estáveis.

Se tomar demasiada nifedipina poderá ocorrer tensão arterial baixa (hipotensão), o que pode ser reconhecido a partir de sintomas como tonturas, náuseas, vômitos, sonolência, confusão, letargia, rubor, insuficiência de oxigénio (hipoxia), dores de cabeça ou manchas vermelhas no rosto. Eventualmente, pode ocorrer a perda de consciência. O aumento ou a diminuição da frequência cardíaca também são um sintoma de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que se deite o doente com as pernas elevadas, utilizando por exemplo algumas almofadas.

Caso se tenha esquecido de tomar Nifedipine Pharmamatch retard

Caso se tenha esquecido de tomar Nifedipine Pharmamatch retard, deverá fazê-lo o mais depressa possível. No entanto, se já está quase na altura de tomar a próxima dose (ou seja, se saltou um dia), omita a dose em falta e continue a tomar o medicamento de acordo com o esquema normal de dosagem. Em caso de dúvidas, consulte sempre o seu médico ou farmacêutico.

Não tome uma dose dupla para compensar o comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Nifedipine Pharmamatch retard

Se interromper repentinamente a utilização deste medicamento, os sintomas que teve antes de começar a tomá-lo poderão voltar. Em caso de dúvidas, consulte sempre o seu médico ou farmacêutico.

Se tiver quaisquer outras dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Nifedipine Pharmamatch retard pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (mais do que 1 em 10 doentes):

- dores de cabeça
- rubor
- tumefacção, em especial dos tornozelos e pernas
- vertigens
- confusão
- sensação de pressão na cabeça.

Frequentes (mais do que 1 em 100, mas menos do que 1 em cada 10 doentes):

- angina (após retirada repentina da nifedipina)
- batimentos cardíacos irregulares (palpitações)
- insuficiência cardíaca
- cansaço
- obstipação
- tonturas
- náuseas
- aumento da frequência ou agravamento da angina
- aumento da insuficiência de oxigénio no coração, incluindo um ataque cardíaco
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial baixa repentina que ocorre ao colocar-se em pé (hipotensão ortostática).

Pouco frequentes (mais do que 1 em 1.000, mas menos do que 1 em cada 100 doentes):

- perturbações no ritmo cardíaco
- aumento da sensibilidade, em especial nos braços e pernas
- reacções nos olhos como dores, perturbações temporárias da visão
- contracção muscular súbita dos dedos
- febre nos primeiros dias após o início da terapia
- aumento transitório das enzimas do fígado
- refluxo esofágico
- infecção alérgica no fígado
- aumento da tensão arterial na veia porta em doentes com cirrose alcoólica
- degradação da membrana mucosa do útero (endométrio atrofico)
- redução do fluxo sanguíneo para os dedos das mãos e dos pés (redução do fluxo sanguíneo digital) em doentes com o síndrome de Raynaud

Raros (mais do que 1 em 10.000, mas menos do que 1 em cada 1.000 doentes):

- erupção cutânea
- câibras
- inflamação das gengivas
- uma concentração de material estranho encontrado no estômago (egagropilo)
- ligeiro desenvolvimento do tecido mamário em homens mais velhos (ginecomastia)

Muito raros (Menos do que 1 em cada 10.000 doentes):

- enurese nocturna
- depressão
- empolamento da pele quando exposta à luz solar (fototoxicidade)
- agravamento repentino da função renal em doentes com problemas renais crónicos
- tumefacção à volta dos olhos (edema periorbital)
- ruídos nos ouvidos (zumbidos).
- humidade nos pulmões (edema pulmonar)
- desmaio (síncope)

- bloqueio cardíaco
- descamação da pele (dermatite esfoliativa)
- empolamento grave da pele e/ou das membranas mucosas dos lábios, olhos, boca, fossas nasais ou órgãos genitais (sintomas do síndrome de Steven-Johnson)
- erupções cutâneas (eritema multiforme, pênfigo, erupção medicamentosa permanente, urticária)
- produção reduzida de glóbulos vermelhos (anemia aplástica)
- aumento dos níveis de potássio no sangue (quando utilizado juntamente com outro medicamento denominado propranolol)
-

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Nifedipine Pharmamatch retard após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior a seguir a “Prazo de validade” ou “exp.”. Os primeiros dois algarismos indicam o mês; os dois últimos, o ano. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard na embalagem original.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Nifedipine Pharmamatch

- A substância activa é a nifedipina. Nifedipine Pharmamatch retard 30 mg, comprimidos de libertação prolongada, contém 30 mg de nifedipina por comprimido.
- Os outros componentes são: carbómero, dióxido de silício coloidal (E551), hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E572), copolímero de ácido metacrílico, macrogol, povidona (E1201), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E533b) e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspecto do Nifedipine Pharmamatch retard e o conteúdo da embalagem

Nifedipine Pharmamatch retard são comprimidos de libertação prolongada, na forma de comprimidos redondos, biconvexos, e de cor vermelha pálida.

Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard são fornecidos numa embalagem calendário de 28 comprimidos (2 embalagens “blister” de 14 comprimidos cada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Pharmamatch B.V.
Postbus 82
3930 EB Woudenberg
Países Baixos

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.

FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimidos de libertação prolongada

Nifedipina

Leia atentamente este folheto antes de tomar o medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial, mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

Neste folheto:

1. O que é Nifedipine Pharmamatch retard e para que é utilizado
2. Antes de tomar Nifedipine Pharmamatch retard
3. Como tomar Nifedipine Pharmamatch retard
4. Efeitos secundários possíveis
6. Como conservar o Nifedipine Pharmamatch retard
6. Outras informações

1. O QUE É NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD E PARA QUE É UTILIZADO

Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch são fornecidos em embalagens “blister” de 28 unidades.

A nifedipina faz parte de um grupo de medicamentos que relaxam e dilatam os vasos sanguíneos (antagonistas do cálcio). Ao fazê-lo, o fluxo do sangue para o coração e para os membros melhora, baixando a tensão arterial e prevenindo as dores no peito (angina de peito).

- Nifedipine Pharmamatch retard é utilizado para reduzir a frequência da ocorrência de uma dor no peito forte e intensa, causada por uma insuficiência de oxigénio no músculo do coração (angina de peito). Nifedipine Pharmamatch retard pode ser utilizado isoladamente ou em combinação com um medicamento de outro grupo de medicamentos denominados bloqueadores β .
- Nifedipine Pharmamatch retard é utilizado para tratar a tensão arterial elevada (hipertensão).

2. ANTES DE TOMAR NIFEDIPINE PHARMAMATCH

Não tome Nifedipine Pharmamatch retard:

- se tem alergia (hipersensibilidade) à nifedipina ou a qualquer outro componente do Nifedipine Pharmamatch retard.
- se está grávida.
- se sofreu um colapso causado por um problema cardíaco (choque cardiogénico)
- se tem um estreitamento da aorta (estenose aórtica).
- se sofre de angina de peito instável.
- se teve um ataque cardíaco há menos de um mês.
- se utiliza a rifampicina (medicamento utilizado em certas infeções).

Tome especial cuidado com Nifedipine Pharmamatch retard

- se sofre de fluxo sanguíneo reduzido para os dedos das mãos e/ou dos pés, provocado por um estreitamento das veias (isquemia). A nifedipina pode agravar o fluxo sanguíneo reduzido.
- se sente dores no peito intensas, ou se as dores no peito se agravarem. Nesse caso, deve deixar de tomar Nifedipine Pharmamatch retard e consultar o seu médico.

- se a força bombeadora do coração é insuficiente (insuficiência cardíaca). A nifedipina pode agravar uma insuficiência cardíaca existente.
- se sofre de diarreia. A duração da acção da nifedipina pode ser reduzida.
- se tem um estreitamento do tracto gastrointestinal grave. Pode ocorrer obstipação (obstrução). Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard não devem ser receitados a estes doentes.
- se utiliza um estoma. Não pode utilizar este medicamento nesse caso.
- em caso de fertilização *in vitro* (IVF). A nifedipina pode reduzir a possibilidade de concepção.
- se tem tensão arterial baixa (hipotensão). A nifedipina pode baixar ainda mais a tensão arterial.
- se tem diabetes. Os diabéticos que utilizam Nifedipine Pharmamatch retard podem necessitar de ajustar o seu controlo.
- se utiliza outros medicamentos para tensão arterial alta, uma vez que estes medicamentos podem aumentar o efeito do Nifedipine Pharmamatch retard na tensão arterial.
- se a sua tensão arterial continua a aumentar apesar do tratamento (hipertensão maligna).

Não deve utilizar Nifedipine Pharmamatch retard para tratar um ataque de angina, mas para reduzir a frequência da angina ao longo do tempo.

Não deve utilizar Nifedipine Pharmamatch retard para prevenção secundária de um ataque cardíaco.

Dosagem no caso de função hepática reduzida

Se a sua função hepática é mais reduzida do que o normal, o seu médico pode receitar uma dosagem inferior.

Dosagem no caso de função renal reduzida

Os doentes com insuficiência renal não devem necessitar de ajustamento da dosagem.

Os doentes que recebem diálise renal e têm uma tensão arterial muito alta e um volume sanguíneo baixo podem sentir uma queda repentina na tensão arterial ao tomarem Nifedipine Pharmamatch retard. Se se encontra em diálise renal, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Utilização em crianças

A nifedipina não é recomendada para utilização em crianças

Tomar Nifedipine Pharmamatch retard com outros medicamentos

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente quaisquer outros medicamentos, nomeadamente rifampicina, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Tomar Nifedipine Pharmamatch retard com alimentos e bebidas

O efeito de redução da tensão arterial da nifedipina pode ser exacerbado devido à ingestão de sumo de toranja. É desaconselhado o consumo de sumo de toranja durante o tratamento com Nifedipine Pharmamatch retard.

Recomenda-se que tome os comprimidos Nifedipine Pharmamatch de manhã com um copo de água (não tome com sumo de toranja).

Gravidez e aleitamento

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

Gravidez

A segurança da utilização da nifedipina durante a gravidez não foi estabelecida. A nifedipina é contraindicada durante a gravidez e é desaconselhada em mulheres que pretendam engravidar num futuro próximo.

Aleitamento

Uma pequena parte da nifedipina passa para o leite materno. Não se sabe se tal pode produzir qualquer efeito na criança. Como precaução, recomenda-se a interrupção do aleitamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A nifedipina pode causar tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas, em especial no início da terapêutica, após a mudança de medicação ou quando ingerida com álcool. Portanto, a capacidade de conduzir veículos ou de utilização de máquinas pode ser reduzida.

Informação importante sobre alguns dos componentes do Nifedipine Pharmamatch retard

Nifedipine Pharmamatch retard contém lactose. Se lhe foi dito pelo seu médico que é intolerante a alguns açúcares, deve consultá-lo antes de tomar este medicamento.

3. COMO TOMAR O NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Dosagem

Deve tomar sempre o Nifedipine Pharmamatch retard de acordo com as indicações do médico. Se tiver dúvidas, deve consultar o seu médico ou farmacêutico.

A dose inicial habitual é de um comprimido de 30 mg uma vez por dia. Caso necessário, o seu médico poderá aumentar a dosagem para 90 mg uma vez por dia.

Como tomar

Não deve mastigar ou partir os comprimidos. Recomenda-se que tome os comprimidos de manhã com um copo de água (não tome com sumo de toranja).

Duração do tratamento

O seu médico determinará a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem consultar o seu médico.

Se tomar mais Nifedipine Pharmamatch retard do que deveria

Se tomar mais Nifedipine Pharmamatch retard do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou farmacêutico. Poderá ser necessária a eliminação do produto e a restauração de condições cardiovasculares estáveis.

Se tomar demasiada nifedipina poderá ocorrer tensão arterial baixa (hipotensão), o que pode ser reconhecido a partir de sintomas como tonturas, náuseas, vômitos, sonolência, confusão, letargia, rubor, insuficiência de oxigénio (hipoxia), dores de cabeça ou manchas vermelhas no rosto. Eventualmente, pode ocorrer a perda de consciência. O aumento ou a diminuição da frequência cardíaca também são um sintoma de sobredosagem.

Em caso de sobredosagem, recomenda-se que se deite o doente com as pernas elevadas, utilizando por exemplo algumas almofadas.

Caso se tenha esquecido de tomar Nifedipine Pharmamatch retard

Caso se tenha esquecido de tomar Nifedipine Pharmamatch retard, deverá fazê-lo o mais depressa possível. No entanto, se já está quase na altura de tomar a próxima dose (ou seja, se saltou um dia), omita a dose em falta e continue a tomar o medicamento de acordo com o esquema normal de dosagem. Em caso de dúvidas, consulte sempre o seu médico ou farmacêutico.

Não tome uma dose dupla para compensar o comprimido que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Nifedipine Pharmamatch retard

Se interromper repentinamente a utilização deste medicamento, os sintomas que teve antes de começar a tomá-lo poderão voltar. Em caso de dúvidas, consulte sempre o seu médico ou farmacêutico.

Se tiver quaisquer outras dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS

Como os demais medicamentos, Nifedipine Pharmamatch retard pode causar efeitos secundários em algumas pessoas.

Podem ocorrer os seguintes efeitos secundários:

Muito frequentes (mais do que 1 em 10 doentes):

- dores de cabeça
- rubor
- tumefacção, em especial dos tornozelos e pernas
- vertigens
- confusão
- sensação de pressão na cabeça.

Frequentes (mais do que 1 em 100, mas menos do que 1 em cada 10 doentes):

- angina (após retirada repentina da nifedipina)
- batimentos cardíacos irregulares (palpitações)
- insuficiência cardíaca
- cansaço
- obstipação
- tonturas
- náuseas
- aumento da frequência ou agravamento da angina
- aumento da insuficiência de oxigénio no coração, incluindo um ataque cardíaco
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- tensão arterial baixa repentina que ocorre ao colocar-se em pé (hipotensão ortostática).

Pouco frequentes (mais do que 1 em 1.000, mas menos do que 1 em cada 100 doentes):

- perturbações no ritmo cardíaco
- aumento da sensibilidade, em especial nos braços e pernas
- reacções nos olhos como dores, perturbações temporárias da visão
- contracção muscular súbita dos dedos
- febre nos primeiros dias após o início da terapia
- aumento transitório das enzimas do fígado
- refluxo esofágico
- infecção alérgica no fígado
- aumento da tensão arterial na veia porta em doentes com cirrose alcoólica
- degradação da membrana mucosa do útero (endométrio atrofico)
- redução do fluxo sanguíneo para os dedos das mãos e dos pés (redução do fluxo sanguíneo digital) em doentes com o síndrome de Raynaud

Raros (mais do que 1 em 10.000, mas menos do que 1 em cada 1.000 doentes):

- erupção cutânea
- câibras
- inflamação das gengivas
- uma concentração de material estranho encontrado no estômago (egagropilo)
- ligeiro desenvolvimento do tecido mamário em homens mais velhos (ginecomastia)

Muito raros (Menos do que 1 em cada 10.000 doentes):

- enurese nocturna
- depressão
- empolamento da pele quando exposta à luz solar (fototoxicidade)
- agravamento repentino da função renal em doentes com problemas renais crónicos
- tumefacção à volta dos olhos (edema periorbital)
- ruídos nos ouvidos (zumbidos).
- humidade nos pulmões (edema pulmonar)
- desmaio (síncope)

- bloqueio cardíaco
- descamação da pele (dermatite esfoliativa)
- empolamento grave da pele e/ou das membranas mucosas dos lábios, olhos, boca, fossas nasais ou órgãos genitais (sintomas do síndrome de Steven-Johnson)
- erupções cutâneas (eritema multiforme, pênfigo, erupção medicamentosa permanente, urticária)
- produção reduzida de glóbulos vermelhos (anemia aplástica)
- aumento dos níveis de potássio no sangue (quando utilizado juntamente com outro medicamento denominado propranolol)
-

Se algum dos efeitos secundários se agravar, ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

5. COMO CONSERVAR O NIFEDIPINE PHARMAMATCH RETARD

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize Nifedipine Pharmamatch retard após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem exterior a seguir a “Prazo de validade” ou “exp.”. Os primeiros dois algarismos indicam o mês; os dois últimos, o ano. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard na embalagem original.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

6. OUTRAS INFORMAÇÕES

Qual a composição do Nifedipine Pharmamatch

- A substância activa é a nifedipina. Nifedipine Pharmamatch retard 60 mg, comprimidos de libertação prolongada, contém 60 mg de nifedipina por comprimido.
- Os outros componentes são: carbómero, dióxido de silício coloidal (E551), hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, estearato de magnésio (E572), copolímero de ácido metacrílico, macrogol, povidona (E1201), óxido de ferro vermelho (E172), talco (E533b) e dióxido de titânio (E171).

Qual o aspecto do Nifedipine Pharmamatch retard e o conteúdo da embalagem

Nifedipine Pharmamatch retard são comprimidos de libertação prolongada, na forma de comprimidos redondos, biconvexos, e de cor vermelha pálida.

Os comprimidos Nifedipine Pharmamatch retard são fornecidos numa embalagem calendário de 28 comprimidos (2 embalagens “blister” de 14 comprimidos cada).

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Pharmamatch B.V.
Postbus 82
3930 EB Woudenberg
Países Baixos

Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/AAAA}.