

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADALAT 30 mg comprimate cu eliberare prelungită

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține 30 mg nifedipină.

Fiecare comprimat conține un surplus de 10% nifedipină pentru a asigura cantitatea declarată pe etichetă.

Excipient cu efect cunoscut: 9,40 mg sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimate cu eliberare prelungită

Comprimate cu eliberare prelungită rotunde, convexe, de culoare roz, ștanțate cu laser cu un punct pe una din fețe.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

- Tratamentul bolii coronariene  
Angina pectorală cronică stabilă (angina pectorală de efort).
- Tratamentul hipertensiunii arteriale

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### Mod de administrare

Administrare orală

Atât cât este posibil, tratamentul trebuie adaptat nevoilor individuale ale pacientului.

În funcție de tabloul clinic, doza de bază va fi introdusă treptat.

##### Doze

Dacă nu este prescris altfel, la adulți se recomandă următoarele scheme de tratament:

- **Pentru tratamentul bolii coronariene**  
Angina pectorală cronică stabilă (angina de efort).

Un comprimat de Adalat 30 o dată pe zi (1 x 30 mg/zi)  
În general tratamentul trebuie inițiat cu 30 mg o dată pe zi.

- **Pentru hipertensiune arterială**

Un comprimat de Adalat 30 o dată pe zi (1 x 30 mg/zi)  
În general tratamentul trebuie inițiat cu 30 mg o dată pe zi.

În funcție de severitatea bolii și de răspunsul pacientului la tratament, doza poate fi crescută treptat până la 120 mg administrate o dată pe zi.

Administrarea concomitentă cu inhibitori ai CYP 3A4 sau inductori ai CYP 3A4 poate duce la recomandarea de a reduce doza sau de a nu utiliza deloc nifedipină. (vezi pct.4.5).

*Durata tratamentului*

Medicul curant va determina durata utilizării.

*Modul de administrare*

**Comprimatele nu trebuie mestecate sau rupte.**

Ca regulă, Adalat 30 trebuie înghițite întregi cu o cantitate mică de lichid, indiferent de orele de masă. Trebuie evitat sucul de grepfrut (vezi pct.4.5).

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Adalat 30 la copii cu vârsta sub 18 ani nu a fost stabilită.

*Pacienți în vârstă*

Pe baza datelor farmacocinetice, nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu vârsta de peste 65 de ani.

*Pacienți cu insuficiență hepatică*

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă, este necesară monitorizarea atentă și de asemenea poate fi necesară reducerea dozei. Farmacocinetica nifedipinei nu a fost investigată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

*Pacienți cu insuficiență renală*

Pe baza datelor farmacocinetice nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Adalat 30 nu se va administra la pacienții cu hipersensibilitate cunoscută la nifedipină sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1 (vezi pct. 6.1).

Adalat 30 nu trebuie utilizat în cazurile de șoc cardiogen.

Adalat 30 nu trebuie utilizat la pacienții cu sac colector Kock (ileostomie după proctocolectomie).

Nifedipina nu se va administra concomitent cu rifampicina, deoarece inducția enzimatică poate inhiba atingerea nivelurilor plasmatiche de eficacitate ale nifedipinei (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

Se recomandă precauție în administrare la pacienții cu tensiune arterială foarte scăzută, (hipotensiune arterială severă cu reducerea tensiunii arteriale sistolice sub 90 mm Hg), în cazurile cu insuficiență cardiacă manifestă și în cazurile cu stenoză aortică severă.

Nifedipina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu nifedipină. Nifedipina trebuie rezervată pentru femeile cu hipertensiune arterială severă și care nu răspund la tratamentul standard (vezi pct. 4.6).

Nu este recomandat a se utiliza nifedipina în timpul alăptării deoarece s-a raportat a fi secretată în laptele matern și efectele absorbției orale a cantităților mici de nifedipină nu sunt cunoscute.

Monitorizarea atentă a tensiunii arteriale trebuie efectuată atunci când nifedipina se administrează intravenos concomitent cu sulfat de magneziu administrat intravenos, ca urmare a posibilității scăderii excesive a tensiunii arteriale, care ar putea dăuna atât mamei cât și fătului.

Ca și în cazul altor materiale non-deformabile (vezi pct. 6.6), trebuie luate măsuri de precauție la administrarea de Adalat 30 la pacienții cu îngustare gastrointestinală severă, pre-existentă, deoarece pot să apară simptome de obstrucție. În cazuri foarte rare se pot forma bezoare, necesitând intervenție chirurgicală.

În cazuri izolate, au fost descrise simptome de obstrucție fără antecedente cunoscute de afecțiuni gastrointestinale.

Un fals efect pozitiv poate apărea la examenul radiologic cu bariu ca substanță de contrast (de exemplu, defecte de umplere pot fi interpretate ca polipi).

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă este necesară o monitorizare atentă și de asemenea, poate fi necesară o reducere a dozei. Farmacocinetica nifedipinei nu a fost investigată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.2 și 5.2). În consecință, nifedipina trebuie utilizată cu atenție la pacienții cu insuficiență hepatică severă.

Nifedipina este metabolizată prin intermediul sistemului citocromului P450 3A4. Medicamentele care sunt cunoscute, fie că inhibă, fie că induc acest sistem enzimatic pot modifica, prin urmare, metabolizarea de primă trecere sau clearance-ul nifedipinei (vezi pct.4.5).

Medicamentele, care sunt cunoscute ca inhibitori ai sistemului citocromului P450 3A4, și care pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de nifedipină includ, de exemplu:

- antibiotice macrolide (de exemplu eritromicina)
- inhibitori de protează anti-HIV (de exemplu ritonavir)
- antimicotice azolice (de exemplu ketoconazol)
- antidepresive precum nefazodonă și fluoxetină
- quinupristină / dalfopristină
- acid valproic
- cimetidină

La administrarea concomitentă cu aceste medicamente, trebuie să fie monitorizată tensiunea arterială și, dacă este necesar, trebuie luată în considerare o reducere a dozei de nifedipină.

Creșterea treptată a dozei zilnice până la maxim 120 mg nifedipină poate avea ca rezultat ingerarea a 2 mmol de sodiu pe zi. Acest aspect trebuie luat în considerare la pacienții care urmează o dietă controlată de sodiu.

Deoarece membrana exterioară a comprimatului de Adalat 30 nu se digerează, se vor lua măsuri de precauție având în vedere posibilitatea apariției simptomelor unei obstrucții, în special la pacienții cu îngustare severă preexistentă la nivelul tractului gastrointestinal. În cazuri foarte rare se pot forma bezoare, necesitând intervenție chirurgicală.

Pentru utilizare la grupe speciale de pacienți vezi pct. 4.2.

Acest medicament conține 9,39 mg sodiu. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții ce urmează o dietă cu restricție de sodiu.

## 4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

### Medicamente care influențează nifedipina

Nifedipina este metabolizată prin intermediul sistemului citocromului P450 3A4, localizat atât în mucoasa intestinală cât și în ficat. Medicamentele care sunt cunoscute, fie pentru a inhiba sau a induce acest sistem enzimatic pot modifica, prin urmare, prima trecere (în urma administrării orale) sau clearance-ul nifedipinei (vezi pct.4.4).

La administrarea concomitentă a nifedipinei cu următoarele medicamente, se vor lua în considerare gradul și durata interacțiunilor:

#### *Rifampicina:*

Rifampicina induce puternic sistemul citocromului P450 3A4. La administrarea concomitentă cu rifampicină, biodisponibilitatea nifedipinei este redusă semnificativ și, în consecință eficacitatea acesteia este scăzută. Utilizarea nifedipinei în combinație cu rifampicina este, prin urmare, contraindicată (vezi pct. 4.3).

La administrarea concomitentă cu următoarele medicamente, inhibitori slabi sau moderați ai sistemului citocromului P450 3A4, tensiunea arterială trebuie monitorizată și, dacă este necesar, trebuie avută în vedere o reducere a dozei de nifedipină (vezi pct. 4.2 ).

#### *Antibiotice macrolide (de exemplu eritromicina)*

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea între nifedipină și antibioticele macrolide. Se știe că anumite antibiotice macrolide inhibă metabolizarea mediată de citocromul P450 3A4 a altor medicamente. Prin urmare, potențialul de creștere a concentrațiilor plasmatice ale nifedipinei și scăderea eliminării la administrarea concomitentă a celor două medicamente nu poate fi exclusă (vezi pct.4.4).

Azitromicina, deși este înrudită structural cu clasa antibioticelor macrolide, nu inhibă activitatea citocromului CYP3A4.

#### *Inhibitorii de protează anti-HIV (de exemplu ritonavir)*

Nu a fost încă efectuat un studiu clinic pentru a investiga interacțiunea între nifedipină și anumiți inhibitori de protează anti-HIV. Medicamentele din această clasă sunt recunoscute că inhibă sistemul citocromului P450 3A4. În plus, s-a demonstrat că medicamentele din această clasă inhibă *in vitro* metabolizarea mediată de citocromul P450 3A4 a nifedipinei. Când sunt administrate împreună cu nifedipina, nu este exclusă creșterea substanțială a concentrației plasmatice a nifedipinei, datorită reducerii metabolizării de primă trecere și a gradului de eliminare scăzut (vezi pct. 4.4).

#### *Antimicotice azolice (de exemplu ketoconazol)*

Nu a fost efectuat încă un studiu care să investigheze potențialul de interacțiune între nifedipină și unele antimicotice. Medicamentele din această clasă sunt cunoscute pentru inhibarea sistemului citocromului P450 3A4. Când se administrează oral, împreună cu nifedipina, nu poate fi exclusă o creștere substanțială a biodisponibilității sistemice a nifedipinei din cauza scăderii metabolismului primului pasaj (vezi pct. 4.4).

#### *Fluoxetina*

Nu a fost efectuat încă un studiu clinic pentru investigarea potențialului de interacțiune medicamentoasă între nifedipină și fluoxetina. S-a demonstrat că fluoxetina inhibă *in vitro* metabolizarea mediată de citocromul P450 3A4 a nifedipinei. Prin urmare, o creștere a concentrațiilor plasmatice de nifedipină după administrarea concomitentă a celor două medicamente nu poate fi exclusă (vezi pct. 4.4).

### *Nefazodona*

Nu a fost efectuat încă un studiu clinic care să evalueze interacțiunea potențială dintre nifedipină și nefazodonă. Nefazodona este cunoscută pentru inhibarea metabolismului mediat de citocromul P450 3A4 al altor medicamente. Prin urmare, nu poate fi exclusă o creștere a concentrațiilor plasmaticice ale nifedipinei la administrarea concomitentă a celor două medicamente (vezi pct.4.4).

### *Quinupristina / Dalfopristina*

Administrarea concomitentă de quinupristină/dalfopristină și nifedipină poate duce la creșterea concentrațiilor plasmaticice ale nifedipinei (vezi pct. 4.4).

### *Acid valproic*

Nu s-au efectuat studii clinice privind evaluarea potențialului de interacțiune dintre nifedipină și acid valproic. Deoarece s-a demonstrat că, datorită inhibării enzimaticice, acidul valproic determină creșterea concentrațiilor plasmaticice ale nimodipinei, un blocant al canalelor de calciu cu structură similară, nu poate fi exclus potențialul de creștere a concentrațiilor plasmaticice și, în consecință creșterea eficacității nifedipinei (vezi pct. 4.4).

### *Cimetidina*

Datorită inhibării citocromului P450 3A4, cimetidina crește concentrațiile plasmaticice ale nifedipinei și poate potența efectul antihipertensiv (vezi pct. 4.4).

### **Studii suplimentare**

#### *Cisaprida*

Administrarea simultană a cisapridei cu nifedipina poate duce la creșterea concentrațiilor plasmaticice ale nifedipinei.

### **Antiepileptice inductoare ale sistemul citocromului P450 3A4, cum sunt fenitoina, carbamazepina și fenobarbitalul**

Fenitoina este un inductor al citocromului P450 3A4. La administrarea concomitentă cu fenitoina, biodisponibilitatea nifedipinei este redusă și, astfel, eficacitatea este micșorată. Atunci când medicamentele sunt administrate concomitent, răspunsul clinic la nifedipină trebuie monitorizat și, dacă este necesar, trebuie avută în vedere o creștere a dozei de nifedipină. Dacă doza de nifedipină este crescută în timpul administrării concomitente a celor două medicamente, la întreruperea tratamentului cu fenitoină trebuie avută în vedere o reducere a dozei de nifedipină.

Nu au fost efectuate studii clinice privind evaluarea potențialului de interacțiune între nifedipină și carbamazepină sau fenobarbital. Deoarece s-a demonstrat că ambele medicamente determină scăderea concentrațiilor plasmaticice ale nimodipinei, un blocant al canalelor de calciu cu structură similară, nu poate fi exclus potențialul de scădere a concentrațiilor plasmaticice și, în consecință, scăderea eficacității nifedipinei (vezi pct. 4.4).

### **Efectele nifedipinei asupra altor medicamente**

#### **Medicamente care scad tensiunea arterială.**

Nifedipina poate accentua efectul de scădere a tensiunii arteriale al medicamentelor antihipertensive administrate concomitent, precum:

- diureticele
- $\beta$ -blocante
- inhibitori ECA (ai enzimei de conversie a angiotensinei)
- antagoniștii receptorilor angiotensinei 1 (AT1)
- alți antagoniști de calciu
- agenți blocanți  $\alpha$ -adrenergici
- inhibitori PDE5 (fosfodiesteraza 5)
- $\alpha$ -metildopa

Când nifedipina este administrată concomitent cu blocați ai receptorilor  $\beta$ , pacientul trebuie monitorizat cu atenție, deoarece, în cazuri izolate, poate să apară agravarea insuficienței cardiace.

#### Digoxina

Administrarea simultană a nifedipinei și a digoxinei poate duce la reducerea clearance-ului digoxinei și, prin urmare, apare o creștere a nivelului plasmatic al digoxinei. Pacientul trebuie să fie, prin urmare, supus, ca măsură de precauție, controalelor pentru simptomele care însoțesc supradozajul la digoxină și, dacă este necesar, doza de glicozid trebuie redusă luând în considerare concentrația plasmatică de digoxină.

#### Chinidina

Administrarea concomitentă de nifedipină cu chinidină, poate reduce concentrațiile plasmatice ale chinidinei, sau după întreruperea tratamentului cu nifedipină, în cazuri individuale a fost observată o creștere distinctă a nivelurilor plasmatice de chinidină.

Din acest motiv, atunci când nifedipina este administrată suplimentar sau întreruptă, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a chinidinei și, dacă este necesar, ajustarea dozei de chinidină. Unii autori au raportat creșterea concentrațiilor plasmatice de nifedipină ca urmare a co-administrării ambelor medicamente, în timp ce alți autori nu au observat o alterare în farmacocinetica nifedipinei. Ca urmare, tensiunea arterială trebuie atent monitorizată dacă chinidina este adăugată la terapia existentă cu nifedipină și, dacă este necesar, doza de nifedipină trebuie scăzută.

#### Tacrolimus

Tacrolimus este metabolizat prin intermediul sistemului citocromului P450 3A4. Datele publicate indică faptul că doza de tacrolimus administrată concomitent cu nifedipină poate fi redusă în cazuri individuale. La administrarea concomitentă a ambelor medicamente, concentrațiile plasmatice de tacrolimus trebuie monitorizate și, dacă este necesar, o reducere a dozei de tacrolimus trebuie luată în considerare.

### **Interacțiunea medicamentului cu alimente**

#### Sucul de grepfrut

Sucul de grepfrut inhibă sistemul citocromului P450 3A4.

Administrarea de nifedipină, împreună cu suc de grepfrut, duce la concentrații plasmatice crescute și acțiunea prelungită a nifedipinei cauzată de scăderea metabolizării la primul pasaj sau reducerea clearance-ului. Drept consecință, efectul de scădere a tensiunii arteriale al nifedipinei poate fi crescut. După consumul regulat de suc de grepfrut, / sucului de grepfrut trebuie, prin urmare, să fie evitată în timpul tratamentului cu nifedipină (vezi pct. 4.2).

#### Alte forme de interacțiune

Nifedipina poate crește în mod fals valorile spectrofotometrice ale acidului vanilil-mandelic în urină. Cu toate acestea, măsurătorile CLÎP (Cromatografia de lichide de înaltă performanță) nu sunt influențate.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### **Sarcina**

Nifedipina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii necesită tratament cu nifedipină. Nifedipina trebuie rezervată pentru femeile cu hipertensiune arterială severă și care nu răspund la tratamentul standard (vezi pct. 4.4).

Nu există studii adecvate și controlate la femeile gravide.

Informațiile disponibile nu sunt suficiente pentru a exclude efectele adverse ale medicamentului asupra fătului și nou-născutului.

În studiile la animale, s-a demonstrat că nifedipina produce embriotoxicitate, fetotoxicitate și teratogenitate (vezi pct. 5.3).

Din datele clinice disponibile nu a fost identificat un risc prenatal specific. Cu toate acestea, s-a raportat o creștere a incidenței asfixiei perinatale, a nașterilor prin cezariană, a nașterilor premature și a întârzierii creșterii intrauterine. Nu este clar dacă aceste rapoarte sunt datorate hipertensiunii arteriale subiacente, tratamentului bolii sau efectului specific al medicamentului.

S-a observat apariția edemului pulmonar acut în cazul utilizării blocantelor canalelor de calciu, printre care și nifedipina, ca medicamente tocolitice în timpul sarcinii (vezi punctul 4.8), în special în cazul sarcinilor multiple (gemelare sau multiple), administrate pe cale intravenoasă și/sau administrare concomitentă de agoniști 2-beta.

### **Alăptarea**

Nifedipina trece în laptele matern. Concentrația de nifedipină în lapte este aproape comparabilă cu concentrația serică la mamă. Pentru formele farmaceutice cu eliberare imediată, se propune întârzierea alăptării sau a eliminarea laptelui prin pompare timp de 3 până la 4 ore după administrarea medicamentului pentru a reduce expunerea sugarului la nifedipină (vezi pct. 4.4).

### **Fertilizarea in-vitro**

În cazuri izolate de fertilizare *in vitro*, antagoniștii de calciu, inclusiv nifedipina, au fost asociați cu transformări biochimice reversibile la nivelul părții cefalice a spermatozoizilor, care pot conduce la afectarea funcției spermatozoizilor. Dacă nu pot fi stabilite alte cauze, antagoniștii de calciu, inclusiv nifedipina pot fi considerați ca posibilă explicație a eșecului tehnicilor de fertilizare *in vitro* în cazul bărbaților tratați cu nifedipină care nu reușesc în mod repetat să procreeze prin aceste tehnici.

## **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Reacțiile la medicament, a căror intensitate variază de la un caz la altul, pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (vezi pct. 4.8). Aceasta se aplică în special la începutul tratamentului, la schimbarea medicației și în combinație cu alcoolul.

## **4.8 Reacții adverse**

Reacțiile adverse la medicament (RAM) pe baza studiilor controlate cu placebo, cu nifedipină sortate pe categorii CIOMS III de frecvență (baza de date obținută din studiile clinice: nifedipină n = 2661; placebo n = 1486; status: 22 Feb 2006, și studiul ACTION: nifedipină n = 3825; placebo n = 3840) sunt enumerate mai jos:

RAM enumerate ca „frecvente” au fost observate cu o frecvență sub 3%, cu excepția edemului (9,9%) și a cefaleei (3,9%).

Frecvențele RAM raportate la produsele care conțin nifedipină sunt rezumate în tabelul de mai jos. În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității. Frecvențele sunt definite ca frecvente ( $\geq 1 / 100$  și  $< 1 / 10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1 / 1.000$  și  $< 1 / 100$ ) și rare ( $\geq 1 / 10.000$  și  $< 1 / 1.000$ ). RAM identificate numai în procesul de supraveghere continuă după punerea pe piață, și a căror frecvență care nu a putut fi estimată, sunt enumerate ca având ”frecvență necunoscută”.

<b>Clasa, sistem organe (MedDRA)</b>	<b>Frecvente</b>	<b>Mai puțin frecvente</b>	<b>Rare</b>	<b>Cu frecvență necunoscută</b>
Tulburări hematologice limfatice				Agranulocitoză Leucopenie
Tulburări ale sistemului imunitar		Reacție alergică Edem alergic /angioedem (inclusiv edem laringian*)	Prurit Urticarie Erupții cutanate	Reacții anafilactice / anafilactoide
Tulburări psihice		Reacții de tip anxios Tulburări de somn		
Tulburări metabolice și de nutriție				Hiperglicemie
Tulburări ale sistemului nervos	Dureri de cap	Vertij Migrenă Amețeală Tremor	Par-/Disestezie	Hipoestezie Somnolență
Tulburări oculare		Tulburări vizuale		Dureri de ochi
Tulburări vasculare	Edem (inclusiv edem periferic) Vasodilatație	Hipotensiune Sincope		
Tulburări cardiace		Tahicardie Palpitații		Dureri în piept (Angină pectorală)
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		Sângerări nazale Congestie nazală		Dispnee <u>Edem pulmonar**</u>
Tulburări gastrointestinale	Constipație	Dureri gastro-intestinale și abdominale Greață Dispepsie Flatulență Xerostomie	Hiperplazie gingivală	Bezoar Disfagia Obstrucție intestinală Ulcer intestinal Vărsături Insuficiență a sfincterului gastroesofagian
Tulburări hepatobiliare		Creșterea tranzitorie a enzimelor hepatice		Icter
Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat		Eritem		Necroză toxică epidermică Reacții alergice de fotosensibilitate Purpura palpabilă
Tulburări musculo-		Crampe musculare		Artralgie Mialgie



scheletice și ale țesutului conjunctiv		Umflarea articulațiilor		
Tulburări renale și ale căilor urinare		Poliurie Disurie		
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului		Disfuncție erectilă		
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Senzație de rău	Durere nespecifică Frisoane		

\*pot duce la situații în care viața este pusă în pericol

\*\*au fost raportate cazuri atunci când s-a utilizat ca medicament tocolitic în timpul sarcinii (vezi punctul 4.6)

La pacienții dializați cu hipertensiune malignă și hipovolemie poate să apară o scădere evidentă a tensiunii arteriale ca rezultat al vasodilatației.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

## 4.9 Supradozaj

### *Simptomatologie*

În cazuri severe de intoxicație cu nifedipină au fost observate următoarele simptome:

-Tulburări ale conștienței până aproape de comă, scăderea bruscă a tensiunii arteriale, tulburări de ritm cardiac de tipul tahicardie și bradicardie, hiperglicemie, acidoză metabolică, hipoxie, șoc cardiogen cu edem pulmonar.

### *Abordare terapeutică*

Tratamentul urmărește cu prioritate eliminarea substanței active și restabilirea stării cardiovasculare stabile.

După ingestia orală, este indicat lavajul gastric profund, asociat, dacă este necesar cu irigarea intestinului subțire.

În cazurile în care intoxicația are loc cu produse cu eliberare lentă, cum este Adalat 30, eliminarea trebuie să fie cât mai completă posibil, inclusiv din intestinul subțire, pentru a preveni absorbția, altfel inevitabilă, a substanței active.

Hemodializa nu este eficientă deoarece nifedipina nu este eliminată prin dializă, dar este recomandată plasmafereza (grad ridicat de legare a proteinelor plasmaticice, volum de distribuție relativ redus).

Tulburările de ritm cardiac de tipul bradicardiei pot fi tratate simptomatic cu  $\beta$ -simpatomimetice, iar în cazurile de bradicardie care pot pune viața în pericol se recomandă tratament cu un pacemaker cardiac temporar.

Hipotensiunea arterială ca rezultat al șocului cardiogen și vasodilatației arteriale poate fi tratată prin administrarea de calciu (10-20 ml de soluție de gluconat de calciu 10% administrată intravenos lent și repetată dacă este nevoie). Ca rezultat, nivelul seric al calciului poate atinge valori normale până la ușor ridicate. Dacă nu se obține o creștere suficientă a tensiunii arteriale la administrarea de calciu, se recomandă administrarea suplimentară de vasoconstrictoare simpatomimetice ca dopamină sau noradrenalină. Dozele acestor medicamente vor fi determinate numai de efectul obținut.

Bradycardia se poate trata cu atropină, beta-simpatomimetice sau pacemaker cardiac temporar, după caz.

Trebuie administrată o cantitate suplimentară de lichide, cu precauție, pentru evitarea supraîncărcării cardiace.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: blocante selective ale canalelor de calciu, cu efect preponderent vascular, derivați dihidropiridinici, codul ATC: C08CA05.

Nifedipina este un antagonist al calciului de tip 1,4-dihidropiridinic. Antagoniștii de calciu reduc influxul transmembranar al ionilor de calciu în celulă prin intermediul canalelor lente de calciu.

Ca un antagonist de calciu specific și potent, nifedipina acționează în special pe celulele miocardului și celulele musculaturii netede din peretele arterelor coronare și vaselor periferice de rezistență.

#### Tratamentul hipertensiunii arteriale

Tratamentul a 6321 de pacienți hipertensivi având cel puțin un factor de risc suplimentar, urmăriți pe o perioadă de 3 până la 4,8 ani în cadrul unui studiu internațional randomizat, dublu-orb, prospectiv a arătat că nifedipina (Adalat 30) reduce incidența evenimentelor cardiovasculare și cerebrovasculare într-un mod comparabil cu tratamentul standard cu o combinație de diuretice.

La nivel cardiac, nifedipina dilată arterele coronare, în special vasele mari, chiar și în segmentele pereților arterelor parțial afectați de stenoză. Adicional, nifedipina reduce tonusul vascular a musculaturii netede din arterele coronariene și previne spasmul vascular. Rezultatul final este creșterea fluxului de sânge poststenotic și o creștere a aportului de cu oxigen. În paralel, nifedipina reduce necesarul de oxigen prin scăderea rezistenței periferice (postsarcina). Pe termen lung, utilizarea de nifedipină poate preveni dezvoltarea unor noi leziuni aterosclerotice în arterele coronare.

Nifedipina reduce tonusul musculaturii netede de la nivelul arteriolelor, reducând astfel rezistența periferică crescută și, în consecință, tensiunea arterială. La începutul tratamentului cu nifedipină, poate exista o creștere reflexă tranzitorie a frecvenței cardiace și, prin urmare, a debitului cardiac.

Totuși, această creștere nu este suficientă pentru a compensa vasodilatația. Adicional, nifedipina crește excreția de sodiu și de apă, atât la utilizarea pe termen lung cât și la utilizarea pe termen scurt. Efectul nifedipinei de scădere a tensiunii arteriale, este evident în special la pacienții hipertensivi.

#### Copii și adolescenți

Informațiile comparative disponibile referitor la administrarea nifedipinei și a altor medicamente antihipertensive cu diferite formulări și concentrații în cazul hipertensiunii arteriale acute și cronice sunt limitate.

A fost demonstrat efectul antihipertensiv al nifedipinei, dar dozele recomandate, siguranța și efectul cardiovascular pe termen lung au rămas nestabilite. Dozele pentru administrarea la copii și adolescenți nu au fost stabilite.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Comprimatele de Adalat 30 sunt formulate pentru a elibera nifedipină într-un ritm aproximativ constant pe parcursul a 24 de ore. Nifedipina este eliberată din comprimat din momentul zero, printr-un proces osmotic de tip „împingere-tragere”, controlat de o membrană. Rata de eliberare este independentă de pH-ul sau de motilitatea gastrointestinală. La înghițire, componentele biologic inerte ale comprimatelor rămân intacte în timpul tranzitului gastrointestinal și sunt eliminate în materiile fecale ca un înveliș insolubil.

### Absorbție

După administrarea orală, nifedipina este aproape complet absorbită din tractul gastrointestinal. Disponibilitatea sistemică a nifedipinei administrate oral în formula cu eliberare imediată (nifedipină capsule) este de 45 - 56% din cauza efectului de primă trecere. La starea de echilibru, biodisponibilitatea Adalat 30 comprimate variază în intervalul 68-86% față de capsulele de nifedipină. Administrarea în prezența alimentelor modifică ușor rata anticipată de absorbție, dar nu influențează gradul de disponibilitate al medicamentului.

Concentrațiile plasmatice de medicament cresc cu o viteză controlată după administrarea unei doze Adalat 30 și ajung la starea de platou la aproximativ 6 până la 12 ore după prima doză. După mai multe zile de administrare, se mențin concentrații plasmatice relativ constante cu fluctuații minime de-a lungul celor 24 de ore ca interval între doze (0,9-1,2 ng / ml).

Următorul tabel prezintă concentrațiile plasmatice maxime ( $C_{max}$ ) ale Adalat 30 și timpul necesar atingerii concentrațiilor plasmatice ( $t_{max}$ ):

Tabelul 2:

	$C_{max}$ [ng/ml]	$t_{max}$ [h]
ADALAT 30 comprimate cu eliberare prelungită 30 mg	20 - 21	12-15*

\*nu este prezentat din cauza concentrațiilor plasmatice tip platou în funcție de timp

### Distribuție

Nifedipina se leagă la proteinele plasmatice (albumină) în proporție de aproximativ 95%. Timpul de înjumătățire după administrarea intravenoasă a fost determinat la 5 – 6 minute.

### Metabolizare

După administrarea orală, nifedipina este metabolizată în peretele intestinal și în ficat, în principal prin procese oxidative. Acești metaboliți nu prezintă activitate farmacodinamică.

Nifedipina este eliminată sub formă de metaboliți, predominant pe cale renală, iar aproximativ 5-15% fiind eliminată prin bilă în materiile fecale.

Nifedipina nemetabolizată poate fi detectată doar ca urme (sub 0,1%) în urină.

### Eliminare

În formulările convenționale (nifedipină capsule) timpul de înjumătățire final la eliminare este de 1,7 - 3,4 ore. Timpul de înjumătățire final la eliminare după administrarea Adalat 30 nu reprezintă un parametru considerat semnificativ, deoarece concentrațiile plasmatice de platou se mențin în timpul eliberării și absorbției substanței active din comprimat.

După eliberarea și absorbția ultimei doze, concentrația plasmatică scade cu un timp de înjumătățire asemănător formulărilor convenționale.

Nu au fost detectate modificări substanțiale în cazuri de insuficiență renală comparativ cu voluntarii sănătoși.

Într-un studiu care compară farmacocinetica nifedipinei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child Pugh A) sau moderată (Child Pugh B) cu farmacocinetica pacienților cu funcție hepatică normală,

clearance-ul al nifedipinei orale a scăzut cu o medie de 48% (Child Pough A) și de 72% (Child Pugh B). Ca rezultat, AUC și Cmax ale nifedipinei au crescut în medie cu 93% și respectiv cu 64% (Child Pugh A) și respectiv cu 253% și 171% (Child Pugh B), comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală. Farmacocinetica nifedipinei nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.4).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Datele preclinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea, genotoxicitatea și potențialul carcinogen după doze unice și repetate.

#### Toxicitatea

##### Toxicitatea acută

Toxicitatea acută a fost investigată la diferite specii de animale iar rezultatele individuale sunt prezentate mai jos:		
<b>Tabelul 3:</b>		
	<b>LD50 (mg/kg)</b>	
	<b>oral</b>	<b>i.v.</b>
<b>Șoarece</b>	494 (421-572)*	4,2 (3,8 – 4,6)*
<b>Șobolan</b>	1022 (950 – 1087)*	15,5 (13,7 – 17,5)*
<b>Iepure</b>	250 – 500	2 – 3
<b>Pisică</b>	~100	0,5 - 8
<b>Câine</b>	>250	2 - 3

\*95% interval de încredere

##### Toxicitate subacută și cronică

Administrarea orală zilnică la șobolani (50mg/kg corp) și la câine (100 mg/kg corp) pe parcursul a 13 și respectiv 4 săptămâni au fost tolerate fără efecte toxice.

În urma administrării parenterale (i.v.) la câine acesta a tolerat până la 0,1 mg/kg corp/zi timp de 6 zile fără leziuni. Administrare intravenoasă zilnică de 2,5 mg/kg corp la șobolani timp de 3 săptămâni a fost de asemenea tolerată fără semne de leziuni.

##### Toxicitate cronică

Câinii au tolerat până la 100 mg/kg corp administrat oral, zilnic timp de peste 1 an fără leziuni toxice. La șobolani efectele toxice au apărut la concentrații de peste 100 ppm în hrană (5 – 7 mg/kg corp).

##### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În studii pe șoareci, șobolani și iepuri, doza toxică pentru mamă a indus în unele cazuri și efecte teratogene și de embriotoxicitate, inclusiv anomalii ale degetelor, malformații ale extremităților, cerul gurii despicat, stern despicat și malformație a coastelor.

Anomalii ale degetelor și malformații ale extremităților sunt, eventual, un rezultat al fluxului de sânge compromis la nivel uterin, dar, de asemenea, au fost observate la animalele tratate numai cu nifedipină după încheierea perioadei de organogeneză.

Administrarea nifedipinei a fost asociată cu o varietate de efecte ca urmare a toxicității asupra embrionului, fătului și placentei, inclusiv apariția de fetoși subdezvoltați (șobolani, șoareci, iepuri), placentă mici și vilozități coriale subdezvoltate (maimuțe), decese fetale și embrionare (șobolani, șoareci, iepuri) și sarcină modificată/ supraviețuire neonatală scăzută (șobolani, ne-evaluate la alte specii). Toate dozele asociate cu efecte teratogene, embriotoxice sau fetotoxice la animale au fost toxice pentru mamă la concentrații de câteva ori mai mari decât doza maximă recomandată pentru oameni.

În testele *in vitro* și *in vivo*, nifedipina nu a demonstrat proprietăți mutagene.

## **Genotoxicitate și carcinogenicitate**

Un studiu pe termen lung la șoboloni (2 ani) nu a arătat nicio dovadă a efectului carcinogenetic al nifedipinei.

Pentru a evalua efectul mutagenic au fost efectuate: testul Ames, testul letal Dominant și testul Micronucleus la șoareci. Nu a fost găsită nicio dovadă a efectului mutagenic al nifedipinei.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Nucleu*

Hipromeloză (5 cP)  
Polietilen oxid  
Oxid de fer roșu (E172)  
Clorură de sodiu  
Stearat de magneziu  
Polietilenoxid

#### *Film*

Acetat de celuloză  
Macrogol 3350  
Oxid de fer roșu (E 172)  
Hidroxiopropilceluloză  
Hipromeloză (3 cP)  
Propilenglicol  
Dioxid de titan (E 171)  
Cerneală neagră de inscripționare (Opacode S-1-17823)  
Shellac glaze;  
oxid de fer negru (E 172);  
propilenglicol;  
hidroxid de amoniu 28%.

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani - pentru medicamentul ambalat în blistere din PP/Al  
3 ani - pentru medicamentul ambalat în blistere din PVC-PVDC/Al

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu 2 blistere din PP/Al a câte 14 comprimate cu eliberare prelungită  
Cutie cu 2 blistere din PVC-PVDC/Al a câte 14 comprimate cu eliberare prelungită.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Substanța activă din Adalat 30 este conținută într-un înveliș non-absorbabil care eliberează lent medicamentul pentru a fi absorbit de organism. Când acest proces este terminat, comprimatul gol este eliminat din organism și poate fi observat în scaun.

Substanța activă sensibilă la lumină, conținută în Adalat 30 este protejată de lumină în interiorul și în afara ambalajului. Comprimatele trebuie protejate de umiditate și, prin urmare, trebuie scoase din folie doar imediat înainte de utilizare.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

BAYER AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee 1, 51373 Leverkusen, Germania

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

11912/2019/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Septembrie, 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro> .