

ADALAT RETARD

Antianginos si antihipertensiv

Substanta activa: nifedipina
comprimate filmate cu actiune retard

Compozitie

Adalat retard: 1 comprimat retard contine 20 mg nifedipina. Excipienti: hidroxipropilmetil celuloza, lactoza, polietilenglicol 4000, stearat de magneziu, amidon de porumb, celuloza microcristalina, polisorbitat 80, oxid rosu de fer (E 172/C.I.77491), bioxid de titan (E171/C.I.77891).

Proprietati

Nifedipina este un antagonist al calciului de tip 1,4-dihidropiridinic. **Antagonistii** de calciu reduc influxul transmembranal al ionilor de calciu prin canalele lente ale calciului in celule. Nifedipina actioneaza in particular asupra celulelor miocardului si celulelor muschilor netezi ai arterelor coronare si vaselor de periferice de rezistenta.

La nivelul inimii, nifedipina dilata arterele coronare, in special vasele mari de conductanta, chiar si in peretele liber al zonelor partial stenozate. Mai mult, nifedipina reduce tonusul vascular al musculaturii netede al coronarelor si previne vasospasmul.

Rezultatul final este un flux sanguin crescut poststenotic si un aport crescut de oxigen, in paralel cu aceasta, nifedipina reduce necesarul de oxigen prin scaderea rezistentei periferice (afterload).

Utilizarea pe termen lung a nifedipinei poate preveni de asemeni dezvoltarea unor noi leziuni aterosclerotice la nivelul arterelor coronare.

Nifedipina reduce tonusul musculaturii netede a arteriolelor, scazand rezistenta periferica crescuta si in consecinta tensiunea.

La inceputul tratamentului cu nifedipina poate exista o crestere tranzienta a cresterii reflexe a ritmului cardiac si deci a efortului cardiac. Totusi aceasta crestere nu este suficienta pentru compensarea vasodilatarii. Adicional, nifedipina creste excretia sodiului si apei atat pe termen scurt cat si pe termen lung. Efectul hipotensor al nifedipinei este deosebit de pronuntat la pacientii hipertensivi.

In sindromul Raynaud, nifedipina poate preveni sau reduce vasospasmul.

INDICATII

- Tratamentul afectiunilor coronariene cardiace
Angina pectorala cronica stabila (angina de efort)
- Tratamentul **hipertensiunii**

POSOLOGIE SI MOD DE ADMINISTRARE Dozaj (Doze si intervaluri)

Pe cat posibil tratamentul trebuie sa fie ajustat necesitatilor individuale in functie de gravitatea afectiunii si de reactivitatea pacientului.

In functie de tabloul clinic al fiecarui caz, doza de baza trebuie sa fie introdusa gradual. Pacientii cu functie hepatica afectata trebuie monitorizati cu atentie si in cazuri grave este necesara o reducere a dozei.

Cu exceptia altui mod de prescriere, urmatoarea schema de dozaj se aplica adultilor:

1. **Afectiuni coronariene: Angina pectorala 1 comprimat de Adalat[®] retard de cronica stabila** doua ori pe zi (angina de efort) (2 x 20 mg/zi)

Daca sunt necesare doze mai mari, doza poate fi marita treptat pana la maximum 60 mg pe zi.

Daca nu apare un rezultat adecvat terapeutic dupa 14 zile de tratament cu Adalat[®] retard trebuie administrate forme cu eliberare imediata (Adalat^{*} capsule, Adalat[®] T10).

2. In **hipertensiune: 1 comprimat de Adalat[®] retard** de doua ori pe zi (2 x 20 mg/zi)

Daca sunt necesare doze mai mari, doza poate fi marita treptat pana la maximum 60 mg pe zi.

Durata tratamentului

Medicul curant va determina durata de tratamentului. Datorita actiunii pronuntat antiischemice si antihipertensive, dozajul de Adalat* retard trebuie micorat gradual, indeosebi cand se utilizeaza doze mari.

Administrare

Comprimatele se inghit in general intregi cu putin lichid, independent de mese. Administrarea simultana a hranei conduce la o absorbtie intarziata dar neredusa. Intervalul recomandat de dozaj pentru Adalat retard este de aprox. 12 h si nu trebuie sa fie mai mic de 4h.

CONTRAINDICATII

Adalat retard nu trebuie folosit in nici o formulare in cazuri de hipersensibilitate cunoscuta la nifedipina.

Nifedipina nu trebuie sa fie folosita in cazuri de soc cardiovascular.

Nifedipina nu trebuie utilizata in combinatie cu rifampicina pentru ca nu se pot obtine niveluri plasmaticice eficiente ale nifedipinei datorita inductiei enzimaticice.

Sarcina si alaptare:

Nifedipina nu trebuie sa fie utilizata ta timpul sarcinii si alaptarii. Administrarea la animale a fost asociata cu efecte embriotoxice, fetotoxice si teratogene. Toate dozele czu asemenea efecte pe animale au fost materno toxic si de cateva ori mai mari decat ori doza maxima recomandata pentru oameni. Nu exista studii adecvate si bine controlate in cazul gravidelor.

Nifedipina trece in laptele matern. Pentru ca nu exista experienta a posibilelor efecte asupra sugarilor, alaptarea trebuie intrerupta daca este necesar tratament cu nifedipina in timpul alaptarii.

Reducere a dozei de nifedipina.

Interactiuni teoretic potentiale

Eritromicina

Nu s-au realizat studii de interactiune intre nifedipina si eritromicina.

Eritromicina inhiba metabolismul mediat al citocromului P450 3A4 al altor medicamente. Deci nu se poate exclude potentialul unei cresteri ale concentratiilor plasmaticice ale nifedipinei la co-administrarea ambelor medicamente.

Fluoxetina

Nu s-a realizat inca un studiu clinic de investigatie al potentialului interactiunii medicamentoase intre nifedipina si fluoxetina. S-a aratat ca fluoxetina inhiba in vitro via citocromul P450 3A4 metabolismul mediat al nifedipinei. Deci nu se poate exclude o crestere a concentratiei plasmaticice a nifedipinei la co-administrarea ambelor medicamente. Cand fluoxetina este administrata impreuna cu nifedipina, tensiunea arteriala trebuie sa fie monitorizata si daca este necesar, trebuie sa se ia in considerare o reducere a dozei de nifedipina.

Indinavir. Ritonavir. Saquinavir

Nu s-a realizat inca un studiu clinic de investigare a potentialului de interactiune dintre nifedipina si indinavir, ritonavir sau saquinavir. Se stie ca medicamentele din aceasta clasa inhiba sistemul citocromului P450 3A4. Adicional, s-a aratat ca indinavirul si ritonavirul inhiba in vitro via citocromul P450 3A4 metabolismul mediat al nifedipinei. La administrarea concomitenta cu nifedipina, nu poate fi exclusa o substantiala crestere a concentratiilor plasmaticice ale nifedipinei datorita unei absorbtii crescute si unei eliminari scazute. In cazul co-administrarii tensiunea trebuie sa fie monitorizata si daca este necesar trebuie luata in considerare o reducere a dozei de nifedipina.

Ketoconazol. Itraconazol. Fluconazol

Un studiu formal de interactiune investigand potentialul interactiunii dintre nifedipina si ketoconazol/itraconazol, fluconazol nu s-a realizat pana in prezent. Medicamentele din aceasta clasa inhiba sistemul citocromului P450 3A4. La administrarea orala impreuna cu nifedipina, nu se poate exclude o substantiala crestere a

biodisponibilitatii sistemice datorita unei absorbtii crescute. La co-administrare, tensiunea trebuie sa fie monitorizata sau daca este necesar trebuie luata in considerare o reducere a dozei de nifedipina.

Tacrolimus

Tacrolimus se metabolizeaza via sistemul citocromului P450 3A4. Date recent publicate indica faptul ca doza de tacrolimus administrata simultan cu nifedipina poate fi redusa in cazuri individuale. La administrarea simultana a ambelor medicamente, concentratiile plasmatice ale tacrolimusului trebuie sa fie monitorizate si daca este necesar trebuie luata in considerare o reducere a dozei de tacrolimus.

Carbamazeoina

Nu s-au realizat studii formale de investigare a interactiunii potentiale dintre nifedipina si carbamazepina. S-a demonstrat : carbamazepina reduce concentratiile plasmatice ale blocantului canalelor de calciu nimodipina (structural similar) datorita inductiei enzimatice nu se poate exclude o scadere a concentratiilor plasmatice ale nifedipinei si deci o scadere a eficientei.

Fenobarbital

Nu s-au realizat studii formale pentru investigarea potentialului interactiunii intre nifedipina si fenobarbital. Cum fenobarbitalul reduce concentratiile plasmatice ale blocantului de calciu structural similar nimodipina, datorita inductiei enzimatice nu poate fi exclusa o scadere a concentratiilor plasmatice ale nifedipinei si deci o scadere a eficacitatii.

Acidul valproic

Nu s-au realizat studii formale pentru investigarea interactiunii potentiale intre nifedipina si acidul valproic. Cum s-a demonstrat ca acidul valproic creste concentratiile plasmatice ale blocantului canalelor calciului structural similar nimodipina, datorita inhibitei enzimatice, nu se poate exclude o crestere a concentratiilor plasmatice ale nifedipinei si deci o crestere a eficacitatii.

Fertilitate

In cazuri izolate de fertilizare in-vitro, antagonistii de calciu ca nifedipina au fost asociati cu schimbari biochimice reversibile ale sectiunii cefalice ale spermatozoizilor ce pot rezulta in afectarea functiei spermatice. In cazul barbatilor cu esecuri repetate in fertilizarea in vitro in lipsa altei explicatii, antagonistii calciului ca nifedipina, trebuie considerati ca o posibila ratiune.

ATENTIONARI SPECIALE SI PRECAUTIUNI DE UTILIZARE

O atentie deosebita trebuie sa se manifeste in cazul pacientilor cu tensiune foarte scazuta (hipotensiune severa cu presiune sistolica mai mica decat 90 mm HG), in cazul unei insuficiente cardiace manifeste si a stenozei aortice severe.

Atentie si in cazul gravidelor (vezi Contraindicatii), la administrarea nifedipinei in combinatie cu sulfat de magneziu i.v. in cazul pacientilor cu functie hepatica afectata este necesara - monitorizare atenta si in cazuri grave este necesara reducerea dozei.

Capacitatea de a conduce si utiliza masini

Reactiile la acest medicament, care pot varia in intensitate de la individ la individ, pot afecta capacitatea de a conduce si utiliza masini. Aceasta se aplica indeosebi la inceputul tratamentului. la schimbarea medicatiei si in combinatie cu alcoolul.

Interactiuni cu alte medicamente

Efectul hipotensor al nifedipinei poate fi potentat la co-administrarea altor antihipertensive.

Cand nifedipina este administrata simultan cu p- blocanti, pacientul trebuie sa fie monitorizat cu grija, deoarece poate apare hipotensiune deosebit de severa. Deteriorarea insuficientei cardiace se poate instala in cazuri izolate. Nifedipina se metabolizeaza via sistemului citocromului P450 3A4, localizat atat in mucoasa intestinala cat si in ficat. Medicamentele ce se cunosc ca fie inhiba sau induc acest sistem enzimatic pot modifica prima bariera (dupa administrare orala) sau clearance-ul nifedipinei. Digoxina

Administrarea simultana a nifedipinei si digoxinei poate conduce la ., clearance-ul scazut al digoxinei si deci la o crestere a concentratiilor plasmatice ale digoxinei. Pacientul trebuie sa fie verificat pentru simptomele supradozajului cu digoxina cu precautie si daca este necesar doza de glicozizi trebuie sa fie reduca luand in considerare concentratiile plasmatice ale digoxinei. Fenitoina induce sistemul citocromului P450 3A4. La co-administrarea cu fenitoina, biodisponibilitatea nifedipinei este reduca iar eficacitatea ei se micsoareaza. Cand ambele medicamente sunt concomitent administrate, reactivitatea clinica la nifedipina trebuie sa fie monitorizata si daca este necesar trebuie luata in considerare o crestere a dozei nifedipinei. Daca doza de nifedipina este marita in timpul co-administrarii ambelor medicamente trebuie avuta in vedere o reducere a dozei de nifedipina cand tratamentul cu fenitoina se intrerupe. Chinidina

Cand nifedipina si chinidina au fost administrate simultan in cazuri individuale au fost observate niveluri mai scazute ale chinidinei sau, dupa intreruperea nifedipinei, o crestere distincta a concentratiilor plasmatice ale chinidinei. Din acest motiv, cand nifedipina este fie administrata aditional sau intrerupta sunt recomandate monitorizarea concentratiei plasmatice a chinidinei sau daca este necesar o ajustare a dozei chinidinei. Cativa autori au raportat concentratii plasmatice crescute ale nifedipinei la co-administrarea ambelor medicamente, in timp ce alti autori nu au observat o modificare a farmacocineticii nifedipinei. Deci, tensiunea arteriala trebuie sa fie monitorizata cu atentie, daca chinidina este adaugata terapiei existente cu nifedipina. Daca este necesar, doza de nifedipina trebuie sa fie scazuta. Quinupristina/Dalfopristina

Administrarea simultana a quinupristinei/dalfopristinei si nifedipinei poate conduce la concentratii plasmatice crescute ale nifedipinei. La co-administrarea ambelor medicamente, tensiunea arteriala trebuie monitorizata si daca este necesar trebuie avuta in vedere o reducere a dozei de nifedipina. Cimetidina

Datorita inhibarii citocromului P450 3A4, cimetidina creste concentratiile plasmatice ale nifedipinei si poate potentia efectul antihipertensiv. Rifampicina

Rifampicina induce viguros sistemul citocromului P450 3A4. La co-administrarea cu rifampicina, biodisponibilitatea nifedipinei se reduce distinct si deci eficacitatea ei scade. Utilizarea nifedipinei in combinatie cu rifampicina este deci contraindicata. Diltiazemul scade clearance-ul nifedipinei. Combinatia ambelor medicamente trebuie sa fie administrata cu precautie si o reducere a dozei de nifedipina trebuie luata in considerare. Sucul de grapefruit

Sucul de grapefruit inhiba sistemul citocromului P450 3M. Administrarea nifedipinei cu suc de grapefruit rezulta in concentratii plasmatice crescute ale nifedipinei datorita cresterii biodisponibilitatii. Ca o consecinta efectul de scadere a tensiunii arteriale poate fi crescut. Cisaprida

Administrarea simultana a cisapridei si nifedipinei poate conduce la cresterea concentratiilor plasmatice ale nifedipinei. La co-

Interactiuni inexistente

Administrarea concomitenta a nifedipinei cu aimalina, benazeprilul, debrisoquina, doxazosina, omeorazolul, oriostat, pantoprazol, ranitidina, rosiglitazona, talinolol, triamterena clorhidrotiazidica nu are efect asupra farmacocineticii nifedipinei.

Administrarea concomitenta a nifedipinei si candesartan cilexetil sau cerivastatinei nu are efect asupra farmacocineticii nici unuia dintre medicamente.

Acidul acetilsalicilic: administrarea concomitenta a nifedipinei si acidului acetilsalicilic in doza de 100 mg nu are efect asupra farmacocineticii nifedipinei. Co-administrarea nifedipinei nu altereaza efectul acidului acetilsalicilic in doza de 100 mg asupra agregarii plachetare si timpului de sangerare.

Ibesartan: administrarea concomitenta a nifedipinei si ibesartanului nu are efect asupra farmacocineticii ibesartanului.

Alte forme de interactiune:

Nifedipina poate provoca valori fals crescute spectrofotometric ale acidului urinar vanilil-mandelic. Totusi, valorile rezultate prin HPLC sunt neafectate.

Reactii adverse

Cele mai comune reactii adverse **bazate pe studii clinice** cu Adalat retard clasificate dupa categoriile CIOMS Iii de frecventa si sistemul COSTART (editia a 5-a

mod. de Bayer) (n = 7243 pacienti, data: 31.01.00) Incidenta frecventei i $1\% < 10\%$

Organismul ca intreg: astenie, edeme, cefalee

Sistemul cardiovascular: palpitatii, edeme periferice, vasodilatatie

Sistemul digestiv: greata

Sistemul nervos: ameteala stare de rau, dureri

Sistemul cardiovascular: angina pectoris, hipotensiune posturala, sincopa, tahicardie

Sistemul digestiv: constipatie, diaree, uscaciunea gurii, dispepsie.voma

Sistemul muscul-scheletic: artralgie, mialgie

Sistemul nervos: insomnie, nervozitate, parestezie, somnolenta, tremor, vertij

Sistemul respirator: dispnee

Piele si anexe: prurit, rash, eruptii, transpiratii

Sistemul urogenital: nocturie, poliurie

Incidenta frecventei : $0,01\% < 0,1\%$

Organismul ca intreg: abdomen largit, reactii alergice, fotosensibilitate

Sistemul cardiovascular: hipotensiune

Sistemul digestiv: flatulenta, tulburari gastrointestinale, cresterea GGTP, test anormal al functiei hepatice

Sistemul hernie si limfatic purpura

Sistemul nervos: hipestezie

Piele si anexe: urticarie

Organe de simt: vedere anormala, ambliopie

Sistemul urogenital: frecventa urinara crescuta

Cele mai comune reactii adverse bazate pe rapoarte spontane clasificate dupa categoriile de frecventa CIOMS III si sistemul COSTART, terminologia HARTS calculate pe baza expunerii pacientilor (n = 1841 cazuri raportate, data: 31.01.00) Incidenta frecventei S $0,01\%$

Sistemul Digestiv: hiperplazie gingivala

Sistemul hernie si limfatic: agranulocitoza

Piele si anexe: ginecomastie, eritromelalgie, dermatita exfoliativa

Alte forme de nifedipina: reactii anafilactice La pacientii dializati cu hipertensiune si hipovolemie poate apare o scadere abrupta a tensiunii ca rezultat al vasodilatarii.

SUPRADOZAJ

Urmatoarele simptome se observa in cazurile de intoxicatie severa cu nifedipina:

Pierderi ale constiintei pana la coma, scaderea tensiunii, tahicardie/bradicardie, hiperglicemie, acidoza metabolica, hipoxie, soc cardiogen cu edem pulmonar.

Tratamentul supradozei :au prioritate eliminarea substantei active si restaurarea conditiilor stabile cardiovasculare. Dupa ingestia orala este indicat lavaj gastric drastic, daca este necesar in combinatie cu irigarea intestinului subtire, indeosebi. in cazurile de intoxicatii cu forme de nifedipina cu eliberare lenta Adalat 10 retard, Adalat retard) eliminarea trebuie sa fie pe cat de completa posibil, inclusiv intestinul subtire, pentru prevenirea altfel inevitabilei absorbtii a substantei active. Hemodializa nu este recomandata, deoarece nifedipina nu este dializabila, in schimb plasmafereza este recomanadata (legarea superioara a proteinelor plasmatic, volum relativ scazut de distributie).

Bradycardia poate sa fie tratata simptomatic cu 8-simpatomimetice, iar in cazuri de bradicardie ce pericliteaza viata se poate recomanda terapie temporara cu pacemaker. Hipotensiunea ca rezultat al socului cardiogen si vasodilatarii arteriale poate fi tratata cu calciu (10 - 20 ml de solutie 10 % de gluconat de calciu, administrate lent i.v. si repetate daca este necesar). Ca rezultat.calciul seric poate atinge valorile normale superioare pana la valori usor crescute. Daca nu se obtine decat o crestere insuficienta a tensiunii cu ajutorul calciului.trebuie administrate simpatomimetice vasoconstrictoare ca dopamina sau noradrenalina.Dozarea acestora este exclusiv determinata de efectul obtinut.

Un volum aditional de lichid trebuie sa fie administrat cu precautie datorita pericolului de suprasolicitare cardiaca. Note

Incompatibilitati: Nu exista

Valabilitate: 60 de luni

Precautii speciale

Nifedipina este deosebit de fotosensibilă, deci comprimatele filmate nu trebuie să fie sfaramate. Protecția împotriva luminii nu este asigurată în acest caz.

Comprimatele filmate trebuie scoase din blister numai în cazul administrării.

A nu se lăsa la îndemana copiilor!

A nu se utiliza după expirarea perioadei de valabilitate!

Se eliberează pe baza de prescripție medicală P-RF!

Se administrează conform prescripției.

APP nr.:

Producător: BayerHealthCare AG, Germania

Detinator A.P.P.: BayerHealthCare AG, D-51368 Leverkusen,
Germania

Data aprobării / Revizuirii textului: 27.04.2002

Mod de prezentare: Ambalaj primar (blister a 50 comprimate filmate) ambalaj secundar (cutie de carton)

Bayer

O1354340/5202/OE/18

lthCare AG, Germania