



# LONCORD<sup>®</sup>

(Nifedipino)

**Diffucap-Chemobras Química e Farmacêutica LTDA.**

Cápsulas

20 e 40 mg

**LONCORD®**

**NIFEDIPINO**

Cápsulas

## **I – IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

**Loncord®**

nifedipino

### **APRESENTAÇÕES**

**Loncord® 20 mg:** Embalagens contendo 20 cápsulas gelatinosas duras contendo microgrânulos.

**Loncord® 40 mg:** Embalagens contendo 20 cápsulas gelatinosas duras contendo microgrânulos.

### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula de **Loncord® 20 mg** contém:

nifedipino.....20 mg  
excipientes\*.....q.s.p.....1 cápsula

Cada cápsula de **Loncord® 40 mg** contém:

nifedipino.....40 mg  
excipientes\*.....q.s.p.....1 cápsula

\* Excipientes: amido, sacarose, talco, povidona, celacefato.

## **II – INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

### **1. INDICAÇÕES**

**Loncord®** é indicado para o tratamento de:

-Hipertensão arterial.

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

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

**Loncord®** controla a pressão arterial de forma eficaz, segura e regular por 12 horas, de acordo com os objetivos do tratamento. É eficaz para o tratamento de hipertensão inicial e estabelecida em pacientes com ou sem fatores adicionais de risco cardiovascular.

**Loncord®** reduz as complicações cardiovasculares em todos os grupos de pacientes hipertensos e com diferentes níveis de risco cardiovascular. Esta ação decorre da redução da pressão arterial e da proteção vascular nos pacientes com hipertensão, incluindo aqueles com comorbidades como doença arterial coronariana.

Foram encontrados em literatura dados sobre estudo duplo-cego, prospectivo e randomizado com o objetivo de comparar os efeitos do nifedipino com a associação hidroclorotiazida/amilorida em pacientes hipertensos com fatores de risco cardiovascular, com acompanhamento de 3 a 4,8 anos. Foram avaliados 6.321 pacientes

sendo incluídos 3.157 pacientes de ambos os sexos no grupo nifedipino e 3.164 pacientes no grupo com diurético. Os principais resultados foram: em ambos os grupos, a pressão arterial sistólica e diastólica caiu de um valor médio de  $173 \pm 14$  e  $99 \pm 8$  mmHg no início do tratamento para  $138 \pm 12$  e  $82 \pm 7$  mmHg no fim do estudo. Vale ressaltar que em 71% dos pacientes este resultado foi obtido após 20 semanas de tratamento em monoterapia. A morbidade/mortalidade total resultante da soma dos desfechos primários e secundários foi de 24,6%, não havendo diferença significativa entre os dois grupos estudados. Considerou-se necessária a presença de fatores de risco para se poder estimar o risco projetado para 10 anos de acordo com algumas tabelas já existentes.

Neste estudo, o risco estimado de novos eventos cardiovasculares pré-tratamento na população estudada foi de 34/1000/ano indivíduos segundo a tabela dos estudos da comunidade de Framingham. Após o tratamento, o risco observado foi de 17/1000/ano; portanto, uma redução de 50% entre o estimado e o obtido. Com este estudo clínico demonstrou-se que nifedipino reduz o risco cardiovascular em 50% em pacientes com hipertensão e outros fatores como tabagismo, CAD, diabetes ou hipercolesterolemia.

**Loncord®** reduz a progressão da espessura da membrana íntima da parede do vaso e a calcificação coronariana. Melhora também a função endotelial, impedindo assim as complicações cardiovasculares. Após seis meses de tratamento com nifedipino em estudo clínico, a disfunção endotelial coronariana melhorou 88% em comparação com placebo.

Esses efeitos ocorreram independentemente das alterações da pressão arterial ou de comedicação.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Propriedades farmacodinâmicas**

O nifedipino é um antagonista do cálcio do tipo 1,4-diidropiridina. Os antagonistas do cálcio reduzem o influxo transmembranoso de íons de cálcio para o interior da célula através do canal lento de cálcio. O nifedipino age particularmente nas células do miocárdio e nas células da musculatura lisa das artérias coronárias e dos vasos de resistência periférica.

No coração, o nifedipino dilata as artérias coronárias, especialmente os vasos de grande calibre mesmo no segmento da parede livre de áreas parcialmente acometidas de estenose. Além disso, o nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa vascular nas artérias coronárias e evita vasoespasmos. O resultado final é o aumento do fluxo sanguíneo pós-estenótico e maior suprimento de oxigênio.

Paralelamente a isso, o nifedipino reduz a necessidade de oxigênio com a redução da pós-carga (resistência periférica). Em uso prolongado, o nifedipino também pode prevenir o desenvolvimento de novas lesões ateroscleróticas nas artérias coronárias.

O nifedipino reduz o tônus da musculatura lisa das arteríolas, diminuindo, desta forma, a resistência periférica excessiva e, conseqüentemente, a pressão arterial. No início do tratamento com nifedipino pode haver aumento reflexo transitório da frequência cardíaca e, portanto, no débito cardíaco. No entanto, este aumento não é suficiente para compensar a vasodilatação.

O nifedipino aumenta também a excreção de sódio e água, tanto no tratamento de curto prazo como no prolongado. O efeito de redução da pressão arterial do nifedipino é particularmente pronunciado em pacientes hipertensos. Em um estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, envolvendo 6.321 pacientes hipertensos com

pelo menos um fator de risco adicional, seguidos por um período de 3 a 4,8 anos, nifedipino mostrou reduzir os eventos cardiovasculares e cerebrovasculares a um grau comparável ao da associação diurética padrão.

No estudo ACTION, multicêntrico, randomizado, controlado com placebo e duplo-cego, com duração de 5 anos, investigaram-se os efeitos de nifedipino em comparação com placebo em 7.665 pacientes com angina do peito estável medicados com o melhor tratamento terapêutico.

A variável primária de eficácia (taxa combinada de óbito por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio, angina refratária, insuficiência cardíaca recém-manifesta, AVC debilitante e revascularização periférica) não diferiu entre os pacientes tratados com nifedipino (n = 3.825) e os pacientes tratados com placebo (n = 3.840) (P = 0,54).

Na análise pré-definida de subgrupos, que incluiu 3.997 pacientes com angina do peito e hipertensão, verificou-se uma queda significativa de 13% na variável primária de eficácia do nifedipino.

Este mostrou-se seguro, em virtude da variável primária de segurança (taxa combinada de óbito por qualquer causa, infarto agudo do miocárdio e AVC debilitante) ter sido similar nos dois grupos de tratamento (P = 0,86).

O uso de nifedipino teve efeito positivo em duas das três variáveis secundárias pré-definidas.

A taxa combinada de óbito, os eventos cardiovasculares principais, a revascularização e a angiografia coronariana diminuíram em 11% (P = 0,0012); principalmente devido à pronunciada queda na necessidade de angiografia coronariana. No grupo de nifedipino observaram-se, como primeiro efeito, 150 angiografias coronarianas a menos do que no grupo placebo. Qualquer evento vascular diminuiu em 9% (P = 0,027); a razão principal foi a menor necessidade de intervenções coronarianas percutâneas e cirurgias de revascularização. No total, efetuaram-se 89 intervenções a menos no grupo de nifedipino do que no grupo placebo, como primeiro evento. O resultado da terceira variável secundária “episódios cardiovasculares importantes” não mostrou diferenças entre os dois grupos de tratamento (P = 0,26).

### **Propriedades farmacocinéticas**

As cápsulas de **Loncord®** foram formuladas para liberar o nifedipino numa taxa aproximadamente constante durante 12 horas.

### **Absorção**

O nifedipino é absorvido quase completamente após administração oral. A disponibilidade sistêmica das formulações de nifedipino de liberação lenta para administração oral (cápsulas de nifedipino) é de 45 – 56%, devido ao efeito de primeira passagem.

A administração do nifedipino com alimentos altera levemente a velocidade inicial de absorção, por este motivo recomenda-se que o mesmo seja tomado sempre antes das refeições. Suco de toranja deve ser evitado.

### **Distribuição**

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

### **Biotransformação**

Após administração oral, o nifedipino é metabolizado na parede intestinal e no fígado, sobretudo, por meio de processos oxidativos. Esses metabólitos não apresentam atividade farmacodinâmica.

O nifedipino é excretado na forma de metabólitos, predominantemente através dos rins, e cerca de 5 – 15% através da bile nas fezes. Na urina recuperam-se somente traços da substância intacta (menos de 0,1%).

### **Eliminação**

A meia-vida terminal de eliminação das formulações convencionais (cápsulas de nifedipino) é de 1,7 a 3,4 horas. A meia-vida terminal de eliminação de **Loncord®** não constitui um parâmetro relevante, pois a concentração plasmática permanece constante durante a liberação de nifedipino das cápsulas e sua absorção. Após a liberação e absorção da última dose, a concentração plasmática finalmente decresce com a meia-vida de eliminação conforme observado em formulações convencionais.

Não se detectaram alterações substanciais nos pacientes com disfunção renal comparados com voluntários saudáveis. Reduz-se a depuração total nos casos de disfunção hepática. Poderá ser necessário diminuir as doses se a disfunção for grave (veja item “**Advertências e Precauções**”).

### **Dados pré-clínicos de segurança**

Os dados pré-clínicos, encontrados em literaturas, baseados nos estudos convencionais de toxicidade de doses únicas e múltiplas, de genotoxicidade e de potencial carcinogênico não revelam nenhum dano especial a humanos.

### **Toxicidade reprodutiva**

Comprovou-se que o nifedipino produz efeitos teratogênicos em ratos, camundongos e coelhos, incluindo deformidades digitais, malformações das extremidades, fendas palatinas, fendas esternais e malformações das costelas.

As deformidades digitais e as malformações das extremidades são provavelmente resultado do comprometimento do fluxo sanguíneo uterino, mas também se observou entre os animais que somente haviam recebido nifedipino após o término do período organogenético.

A administração de nifedipino foi associada a diversos efeitos embriotóxicos, placentotóxicos e fetotóxicos, incluindo atrofia fetal (ratos, camundongos e coelhos), placentas pequenas e vilosidades coriônicas pouco desenvolvidas (macacos), mortes embrionárias e fetais (ratos, camundongos e coelhos) e prolongamento da gestação/diminuição da sobrevivência neonatal (ratos; não se avaliou outra espécie).

Todas as doses associadas a efeitos teratogênicos, embriotóxicos ou fetotóxicos em animais produziram toxicidade materna e eram muitas vezes superiores à dose máxima recomendada aos humanos.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

**Loncord®** não deve ser utilizado em casos de choque cardiovascular e hipersensibilidade ao nifedipino ou a algum de seus excipientes. O nifedipino é contraindicado na gravidez antes da 20ª semana e durante a amamentação (veja itens “**Gravidez**” e “**Lactação**”). **Loncord®** não deve ser usado em associação com a

rifampicina, pois devido à indução enzimática, o nifedipino pode não atingir os níveis plasmáticos eficazes (veja item “**Interações medicamentosas**”).

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Pacientes com níveis de pressão arterial muito baixos (pressão sistólica inferior a 90 mmHg), Insuficiência cardíaca manifesta ou com estenose aórtica grave necessitam de cuidados adicionais.

Não há dados de estudos adequadamente controlados sobre a segurança e eficácia deste medicamento em mulheres grávidas. Constatou-se nos estudos em animais uma série de efeitos tóxicos para o embrião, a placenta e o feto (veja item “**Características farmacológicas**”, subitem “**Dados pré-clínicos de segurança**”) após administração do medicamento durante ou após o período organogênético.

De acordo com os dados clínicos, não se identificou nenhum risco pré-natal específico, embora haja relatos de aumento de asfixia perinatal e partos por cesárea, assim como prematuros e retardo do crescimento intrauterino. Não está claro se estes relatos são devidos à hipertensão subjacente, ao seu tratamento ou a um efeito específico do medicamento.

As informações disponíveis são insuficientes para descartar possíveis efeitos adversos do medicamento ao feto e ao recém-nascido. Por isso, todo uso após a 20ª semana de gestação exige uma avaliação individual muito cuidadosa do risco-benefício e somente deve ser considerado se nenhuma das outras opções de tratamento for indicada ou se elas foram ineficazes.

Deve-se monitorar cuidadosamente a pressão arterial, inclusive ao se administrar o nifedipino com sulfato de magnésio por via intravenosa, pela possibilidade de uma queda excessiva da pressão arterial, que poderá ser prejudicial à mãe e ao feto.

Monitoramento cuidadoso deve ser efetuado em pacientes com disfunção hepática e, em casos graves, pode ser necessário redução da dose (veja item “**Características farmacológicas**”, subitem “**Propriedades farmacocinéticas**”).

O nifedipino é metabolizado pelo sistema citocromo P450 3A4. Os fármacos que inibem ou induzem esse sistema enzimático podem modificar a primeira passagem ou a depuração de nifedipino (veja item “**Interações medicamentosas**”).

Os fármacos que inibem o sistema citocromo P450 3A4 de forma leve ou moderada e podem aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino são, por exemplo:

- ntibióticos macrolídeos (p.ex. eritromicina);
- inibidores da protease anti-HIV (p.ex. ritonavir);
- antimicóticos azólicos (p.ex. cetoconazol);
- antidepressivos nefazodona e fluoxetina;
- quinupristina/dalfopristina;
- ácido valproico;
- cimetidina.

Na coadministração com algum desses fármacos deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino.

Se aumentar a dose até a quantidade diária máxima de 120 mg de nifedipino, o paciente pode chegar a ingerir um máximo de 2 mmol de sódio por dia. Considerar este dado nos pacientes em dieta hipossódica.

Verificar o uso em Populações Especiais (vide item “**Posologia e Modo de usar**”).

### **Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Reações ao fármaco, que variam em intensidade de indivíduo para indivíduo, podem reduzir a capacidade de dirigir veículos ou de operar máquinas. Isso pode ocorrer, sobretudo, no início do tratamento, na mudança de medicação ou sob ingestão alcoólica simultânea.

### **Gravidez**

O nifedipino é contraindicado antes da 20ª semana de gravidez (veja item “**Contraindicações**”). Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Sua administração em animais foi associada a efeitos embriotóxicos, fetotóxicos e teratogênicos (veja item “**Características farmacológicas**”, subitem “**Dados pré-clínicos de segurança**”).

**Categoria C-Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

### **Fertilização in vitro**

Em casos isolados de fertilização in vitro, o uso de antagonistas do cálcio como o nifedipino associou-se a alterações bioquímicas reversíveis do núcleo do espermatozoide, que podem resultar em disfunção espermática. Nos homens que, repetidamente, não têm sucesso em gerar uma criança por fertilização in vitro, e quando não há outras causas que justifiquem o insucesso, o nifedipino deve ser considerado como possível causa da falha.

### **Lactação**

O nifedipino é eliminado no leite materno. Como não há experiência dos efeitos sobre o lactente, a amamentação deverá ser suspensa se o tratamento com nifedipino se tornar necessário.

**Este medicamento contém SACAROSE.**

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

### **Fármacos que alteram o nifedipino**

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

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

### **Rifampicina**

A rifampicina induz acentuadamente o sistema citocromo P450 3A4. Quando administrado simultaneamente com rifampicina, a biodisponibilidade do nifedipino é reduzida e, portanto, sua eficácia diminui. O uso de nifedipino em associação com a rifampicina é, portanto, contraindicado (veja item “**Contraindicações**”). Na coadministração de alguns dos seguintes inibidores leves a moderados do sistema

citocromo P450 3A4, deve-se monitorar a pressão arterial e, se necessário, considerar a redução da dose de nifedipino (veja item “**Posologia e Modo de usar**”).

#### **Antibióticos macrolídeos (p. ex. eritromicina)**

Não há estudos de interação entre o nifedipino e os antibióticos macrolídeos. Sabe-se que alguns antibióticos macrolídeos inibem o metabolismo de outros fármacos mediados pelo citocromo P450 3A4. Portanto não se pode excluir a possibilidade de aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino ao se associar ambos os fármacos (veja item “**Advertências e Precauções**”).

Apesar da semelhança estrutural com o grupo dos antibióticos macrolídeos, a azitromicina não inibe o CYP 3A4.

#### **Inibidores da protease anti-HIV (p. ex. ritonavir)**

Ainda não há estudo clínico sobre a possível interação farmacológica entre o nifedipino e alguns inibidores da protease anti-HIV. Sabe-se que os fármacos deste grupo inibem o sistema citocromo P450 3A4. Além disso, comprovou-se que esses fármacos inibem in vitro o metabolismo do nifedipino, mediado por CYP 3A4. Se forem administrados junto com nifedipino, não se pode excluir um aumento significativo das concentrações plasmáticas deste devido à redução do metabolismo de primeira passagem e da eliminação (veja item “**Advertências e Precauções**”).

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

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

#### **Fluoxetina**

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

#### **Nefazodona**

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

#### **Quinupristina/dalfopristina**

A administração simultânea de quinupristina/dalfopristina e nifedipino pode aumentar as concentrações plasmáticas de nifedipino (veja item “**Advertências e Precauções**”).

### **Ácido valproico**

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e ácido valproico. Sabe-se que o ácido valproico aumenta, por inibição enzimática, as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura semelhante, o nimodipino; portanto não se pode excluir um aumento das concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia (veja item “**Advertências e Precauções**”).

### **Cimetidina**

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

### **Outros estudos**

#### **Cisaprida**

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

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

A fenitoína induz o sistema citocromo P450 3A4. A coadministração com fenitoína diminui a biodisponibilidade de nifedipino e reduz sua eficácia. Ao administrar simultaneamente ambos os fármacos, deve-se monitorar a resposta clínica ao nifedipino e, se necessário, considerar o aumento de sua dose. Se a dose de nifedipino for aumentada durante a coadministração de ambos os fármacos, ela deverá ser reduzida ao se suspender o tratamento com a fenitoína.

Não há estudos formais sobre a possível interação entre nifedipino e carbamazepina ou fenobarbital. Esses dois últimos reduzem por indução enzimática as concentrações plasmáticas de um bloqueador de canal de cálcio de estrutura similar, o nimodipino, portanto não se pode descartar uma queda nas concentrações plasmáticas de nifedipino e, em consequência, de sua eficácia.

### **Efeitos de nifedipino sobre outros fármacos**

#### **Fármacos anti-hipertensivos**

O nifedipino pode acentuar o efeito redutor da pressão arterial de outros antihipertensivos administrados concomitantemente, como:

- diuréticos,
- beta-bloqueadores,
- inibidores da ECA,
- antagonistas do receptor de angiotensina (AT-1),
- outros antagonistas de cálcio,
- bloqueadores alfa-adrenérgicos,
- inibidores da PDE5,
- alfa-metildopa.

Ao se administrar nifedipino simultaneamente com beta-bloqueadores, o paciente deverá ser monitorado cuidadosamente, pois em casos isolados observou-se um agravamento da insuficiência cardíaca.

### **Digoxina**

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

### **Quinidina**

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

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

### **Tacrolimo**

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

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

### **Interações fármaco-alimentos**

Suco de toronja (*grapefruit*): inibe o citocromo P450 3A4. A ingestão concomitante de suco de toronja e nifedipino resulta em concentrações plasmáticas elevadas e prolonga a ação do nifedipino devido à redução no metabolismo de primeira passagem ou redução da depuração. Como consequência, o efeito hipotensor pode aumentar. Após a ingestão regular de suco de toronja, esse efeito pode permanecer por até três dias após a última ingestão. Portanto, evitar a ingestão de toronja/suco de toronja durante o tratamento com nifedipino (veja item “**Posologia e Modo de Usar**”).

### **Outras Formas de Interação**

O nifedipino pode causar um falso aumento dos valores de ácido vanililmandélico urinário determinados espectrofotometricamente. Contudo, as determinações feitas por HPLC não são afetadas.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

**Loncord®** deve ser conservado, em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz.

**Prazo de validade:** 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

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

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

### **Caraterísticas do medicamento**

**Loncord® 20 mg:** Cápsula gelatinosa dura com tampa azul transparente e corpo branco contendo microgrânulos amarelos.

**Loncord® 40 mg:** Cápsula gelatinosa dura com tampa e corpo laranja transparente, contendo microgrânulos amarelos.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

A cápsula deve ser engolida inteira com um pouco de líquido, devendo ser tomada sempre antes das refeições. Suco de toranja deve ser evitado. (veja item “**4. O que devo saber antes de usar este medicamento?** Subitem Interações com alimentos”).

**Nota importante:** as características técnicas da cápsula de **Loncord®** permitem a liberação lenta da substância ativa no organismo, o que garante a ação durante 12 horas. **Loncord®** destina-se a tratamentos prolongados.

A dose diária deve ser ajustada de acordo com a necessidade de cada paciente, levando em consideração a intensidade da doença e a resposta do paciente. Porém, recomenda-se iniciar o tratamento com uma cápsula de 20mg uma vez ao dia.

Para doses de manutenção, recomenda-se a ingestão de 20mg duas vezes ao dia. O intervalo recomendado entre as administrações de Loncord é de 12 h e não deve ser inferior a 4 h.

Dependendo da gravidade da doença e da resposta do paciente, a dose diária pode ser aumentada gradualmente, não sendo recomendado ultrapassar 60mg.

O médico determinará a dose e duração do tratamento.

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

Na coadministração de medicamentos que estimulam ou inibem as enzimas do metabolismo pode caber a recomendação de adaptar a dose de nifedipino ou de não usá-lo (veja item “**4. O que devo saber antes de usar este medicamento?** subitem Interações Medicamentosas”).

### **Populações especiais**

- Crianças e adolescentes: A segurança e eficácia de **Loncord®** não foram estabelecidas em crianças abaixo de 18 anos.

- Idosos: De acordo com a farmacocinética de **Loncord®** não é necessária alteração de dose em pacientes acima de 65 anos.

- Pacientes com disfunção hepática: Deve-se efetuar monitoramento cuidadoso em pacientes com problemas no fígado e, em casos graves, pode ser necessário reduzir a dose.

- Pacientes com comprometimento renal: Baseando-se em dados farmacocinéticos não há necessidade de ajuste de dose em pacientes com problemas no rim (veja item “Propriedades farmacocinéticas”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Seguem abaixo as reações adversas ao fármaco relatadas nos estudos clínicos de nifedipino controlados por placebo, classificadas por categoria de frequência de CIOMS III (base de dados de pesquisa clínica: nifedipino n = 2.661; placebo n = 1.486; dados de 22/02/2006 e estudo ACTION: nifedipino n = 3.825; placebo n = 3.840).

As reações adversas “comuns” foram observadas com frequência inferior a 3%, com exceção de edema (9,9%) e cefaleia (3,9%).

As frequências das reações adversas relatadas com nifedipino estão resumidas na tabela abaixo. Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade. As frequências foram definidas como: comuns ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomuns ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ) e raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ). As reações adversas identificadas somente durante as avaliações pós-comercialização em andamento, e para as quais a frequência não pode ser estimada, estão listadas como “desconhecida”.

<b>Classificação por Sistema Corpóreo (MedDRA)</b>	<b>Reação comum (&gt;1/100 e &lt;1/10)</b>	<b>Reação incomum (&gt;1/1.000 e &lt;1/100)</b>	<b>Reação rara (&gt;1/10.000 e &lt;1/1.000)</b>	<b>Reação com frequência desconhecida</b>
<b>Distúrbio no sistema sanguíneo e linfático</b>				Agranulocitose Leucopenia
<b>Distúrbio do sistema imunológico</b>		Reação alérgica  Edema alérgico / angioedema (incluindo edema de laringe*)	Prúrido Urticária Exantema	Reação anafilática / anafilactoide
<b>Distúrbios psiquiátricos</b>		Reações de ansiedade Distúrbios do sono		
<b>Distúrbios metabólicos e nutricionais</b>				Hiperglicemia

<b>Distúrbios do sistema nervoso</b>	Cefaleia	Vertigem Enxaqueca Tontura Tremor	Parestesia / disestesia	Hipoestesia Sonolência
<b>Distúrbios oculares</b>		Alterações visuais		Dor nos olhos
<b>Distúrbios cardíacos</b>		Taquicardia Palpitação		Dor no peito (Angina pectoris)
<b>Distúrbios vasculares</b>	Edema Vasodilatação	Hipotensão Síncope		
<b>Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastínicos</b>		Epistaxe Congestão nasal		Dispneia
<b>Distúrbios gastrintestinais</b>	Constipação	Dor abdominal e gastrintestinal Náusea Dispepsia Flatulência Secura bucal	Hiperplasia gingival	Disfagia Úlcera intestinal Vômito Doença do Refluxo Gastroesofágico
<b>Distúrbios hepatobiliares</b>		Aumento transitório de enzimas hepáticas		Icterícia
<b>Lesões da pele e do tecido cutâneo</b>		Eritema		Necrólise epidérmica tóxica Reação alérgica por fotossensibilidade Púrpura palpável
<b>Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo</b>		Cãibras musculares Tumefação articular		Artralgia Mialgia
<b>Distúrbios renais e urinários</b>		Poliúria Disúria		
<b>Distúrbios do sistema reprodutivo e das mamas</b>		Disfunção erétil		

<b>Distúrbios gerais e no local da administração</b>	Sensação de mal estar	Dor inespecífica Calafrios		
--	-----------------------	-------------------------------	--	--

\*pode resultar em complicação potencialmente fatal.

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

**Em caso de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sintomas**

Os seguintes sintomas são observados nos casos de intoxicação grave por nifedipino: alterações da consciência até coma, hipotensão, taquicardia, bradicardia ou arritmias, hiperglicemia, acidose metabólica, hipóxia e choque cardiogênico com edema pulmonar.

### **Tratamento**

No tratamento, a eliminação do fármaco e o restabelecimento das condições cardiovasculares são prioritários.

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

Particularmente nos casos de intoxicação com formulações de liberação lenta, como a de **Loncord®**, a eliminação deve ser a mais completa possível, incluindo o intestino delgado, para impedir a absorção subsequente da substância ativa. A hemodiálise não se aplica aqui, uma vez que o nifedipino não é dialisável; contudo, a plasmaferese é aconselhável (alta ligação às proteínas plasmáticas e volume de distribuição relativamente baixo).

Alterações da frequência cardíaca - bradicardia - podem ser tratadas sintomaticamente com beta-simpatomiméticos; nos casos em que tais arritmias envolvam risco para a vida, é aconselhável o uso temporário de marca-passo. A hipotensão resultante do choque cardiogênico e da vasodilatação arterial pode ser tratada com cálcio, 10 ml a 20 ml de solução de gluconato de cálcio a 10%, i.v., administrado lentamente e repetido, se preciso. Como resultado, os níveis séricos de cálcio podem atingir os limites superiores da faixa normal ou mesmo mostrarem-se ligeiramente elevados. Se não for obtido o aumento de pressão desejado com a administração de cálcio, Fármacos vasoconstritores simpatomiméticos como dopamina ou noradrenalina podem ser administradas. As doses desses fármacos são determinadas pelo efeito obtido.

A reposição de volume ou de líquidos deve ser feita considerando a sobrecarga cardíaca.

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

**III – DIZERES LEGAIS**

M.S.: 1.0430.0008

Farm. Resp.: Jaime Abramowicz

CRF-RJ n<sup>o</sup>4451

Registrado e Fabricado por:

**Diffucap-Chemobras Química e Farmacêutica LTDA.**

Rua Goiás, n<sup>o</sup> 1232 – Quintino Bocaiúva – Rio de Janeiro – RJ.

CNPJ.: 42.457.796/0001-56 – Indústria Brasileira.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

**[www.diffucap.com.br](http://www.diffucap.com.br)**



SERVIÇO DE ATENDIMENTO AO CONSUMIDOR  
0800-282-9800 - [sac@diffucap.com.br](mailto:sac@diffucap.com.br)



Código de arte: 15301205



**Histórico de alterações de bula**

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição /notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
02/06/2015	0487258/15-4	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	ADEQUAÇÃO DE TODOS OS ITENS Á RDC 47	VP/VPS	Cápsulas de 20mg e 40mg
06/11/2015	0970606/15-2	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	ADEQUAÇÃO DOS ITENS Á RDC 47 REPUBLICADA	VP/VPS	Cápsulas de 20mg e 40mg
23/02/2017	0304439174	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	RETIFICAÇÃO DO TEXTO DE CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO	VP/VPS	Cápsulas de 20mg e 40mg
24/04/2021	Não disponível ( gerado durante o peticionamento)	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsulas de 20mg e 40mg