



Londres, 27 de Abril de 2004

EMA/CPMP/538/04

**PARECER DO COMITÉ DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS (CPMP)
ELABORADO NA SEQUÊNCIA DE UMA CONSULTA EM CONFORMIDADE COM O
ARTIGO 29.º**

Amlodipina Wörwag

Denominação Comum Internacional (DCI): Amlodipina

INFORMAÇÃO GERAL*

A amlodipina está indicada no tratamento da hipertensão e da angina de peito estável.

O requerente apresentou um pedido de reconhecimento mútuo de maleato de amlodipina com base na autorização de introdução no mercado concedida pela Suécia em 23 de Maio de 2003. O pedido foi apresentado à Alemanha como Estado-Membro interessado. A documentação foi apresentada como pedido simplificado, ao abrigo do disposto na subalínea iii) da alínea a) do n.º 1 do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, denominado "pedido genérico". O procedimento de reconhecimento mútuo teve início em 18 de Junho de 2003.

Em 16 de Setembro de 2003, a Alemanha desencadeou o procedimento previsto no artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada. O procedimento desencadeado pela Alemanha esteve sobretudo relacionado com o facto de a incompatibilidade entre a lactose como excipiente na formulação seleccionada e o princípio activo, bem como impurezas presentes no próprio princípio activo, resultarem em impurezas evitáveis no produto acabado.

O procedimento de consulta teve início em 25 de Setembro de 2003. O relator e co-relator nomeados foram o Dr. J.L Robert e o Dr. F. Lekkerkerker, respectivamente. Foram prestados esclarecimentos por escrito, pelo titular da autorização de introdução no mercado, em 14 de Outubro de 2003.

Na sua reunião de Janeiro de 2004, o CPMP, tendo em conta o conjunto dos dados apresentados e o debate científico que levou a cabo, concluiu que, embora o desenvolvimento do medicamento e a presença evitável de impurezas tenham causado grandes preocupações relacionadas com a qualidade, não parecem existir quaisquer problemas de segurança resultantes do perfil das impurezas existentes no medicamento, com base nos estudos de toxicidade fornecidos pela empresa. O perfil risco/benefício do produto permanece favorável e inalterado no final do procedimento de arbitragem. Foi adoptado um parecer positivo em 20 de Janeiro de 2004. Aquando do parecer do CPMP, subsistia uma preocupação qualitativa de pouca importância e sem qualquer impacto no equilíbrio benefício/risco do medicamento. Como tal, o CPMP recomendou que tais preocupações fossem encaradas como condições e não constituíssem um obstáculo à formulação de um parecer favorável. Dado que o Resumo das Características do Medicamento não foi objecto de disputa, e não tendo sido propostas alterações na sequência do processo de arbitragem, o último Resumo das Características do Medicamento do Estado-Membro de referência, sobre o qual houve acordo, mantém-se inalterado.

A lista das denominações do medicamento consta do anexo I, sendo as conclusões científicas apresentadas no anexo II e a versão alterada do Resumo das Características do Medicamento no anexo III.

O parecer definitivo foi convertido numa Decisão da Comissão Europeia em 27 de Abril de 2004

***Notas:** A informação fornecida no presente documento e nos anexos apenas reflecte o parecer do CPMP datado de 20 de Janeiro de 2004. As autoridades competentes dos Estados-Membros continuarão a analisar regularmente o medicamento.

ANEXO I

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, DA FORMA FARMACÊUTICA, DAS DOSAGENS, DA VIA
DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DO REQUERENTE, DO TITULAR DA
AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
NOS ESTADOS-MEMBROS**

<u>Estado-Membro</u>	<u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u>	<u>Requerente</u>	<u>Denominação do medicamento</u>	<u>Dosagem</u>	<u>Forma farmacêutica</u>	<u>Via de administração</u>
Suécia	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Alemanha		Amlodipin Wörwag	5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Alemanha		Amlodipin Wörwag	10 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha		Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Alemanha	Amlodipin Wörwag	5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha		Wörwag Pharma GmbH & Co. KG Calwer Str. 7 71034 Böblingen Alemanha	Amlodipin Wörwag	10 mg	Comprimido	Via oral

ANEXO II
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS APRESENTADAS PELA EMEA

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

RESUMO GERAL DA AVALIAÇÃO CIENTÍFICA DE COMPRIMIDOS DE MALEATO DE AMLODIPINA (consultar o Anexo I)

O requerente apresentou um pedido de reconhecimento mútuo do maleato de amlodipina com base na autorização de introdução no mercado concedida pela Suécia. O pedido foi apresentado à Alemanha na qualidade de Estado-Membro interessado. A documentação técnica foi submetida no formato de pedido abreviado de acordo com o n.º 1, subalínea iii) da alínea a), do artigo 10.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, sob a denominação «pedido genérico».

Em 16 de Setembro de 2003, a Alemanha desencadeou o procedimento previsto no artigo 29.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada. Na sua notificação, o Instituto Federal dos Medicamentos e Produtos Médicos da Alemanha, o BfArM, considerou que a autorização destes medicamentos poderia representar um risco para a saúde pública devido à incompatibilidade existente entre a lactose utilizada como excipiente da formulação escolhida e a substância activa, bem como devido a impurezas na própria substância activa que resultam na presença de impurezas no produto final que seriam evitáveis. As duas impurezas previsíveis são designadas pelos nomes:

1. aduto do ácido maleico - amlodipina / aduto do tipo Michael;
2. aduto lactose - amlodipina/ produto de Maillard.

Com base no procedimento desencadeado pela Alemanha, as questões a analisar poderão ser resumidas da seguinte forma:

1. Justificação de medicamento essencialmente similar

Apesar deste produto conter um sal diferente do medicamento inovador, os dados pré-clínicos demonstraram que o produto final quando comparado com o medicamento inovador não apresenta alterações do perfil de segurança que possam dever-se à utilização de um sal diferente ou à presença de impurezas / produtos de degradação. Por esse motivo, pode considerar-se que o produto tem a mesma composição qualitativa e quantitativa que o medicamento inovador no que respeita ao princípio activo, a mesma fórmula farmacêutica que o medicamento inovador, e é também bioequivalente ao medicamento inovador. À luz do conhecimento científico, o produto não difere do medicamento inovador em termos de eficácia e segurança. Desta forma, ficou demonstrado tratar-se de um medicamento essencialmente similar.

2. Adequação do medicamento

A qualidade de um medicamento começa durante os estudos de desenvolvimento farmacêutico, sendo uma das funções do desenvolvimento identificar os parâmetros que podem influenciar a qualidade (pureza) do produto. Um desenvolvimento farmacêutico apropriado e estudos adequados de desempenho e de compatibilidade entre a substância activa e os excipientes teriam identificado precocemente a presença das duas impurezas previsíveis acima referidas, pelo que poderia ter sido adoptada uma abordagem para evitar a sua presença.

O desenvolvimento e a qualidade final destes produtos não foram otimizados de acordo com os parâmetros normais e não são os mais avançados. No entanto, a empresa especificou o nível de ambas as impurezas previsíveis no produto final e os critérios de aceitação especificados foram qualificados pela apresentação de dados toxicológicos adicionais em conformidade com a norma orientadora ICH/NfG relativa a impurezas em novos medicamentos.

3. Justificação do medicamento e da lactose

A justificação de que a lactose era o único excipiente que podia ser utilizado nesta combinação de processos de formulação / fabrico é questionável e a utilização do maleato devido a razões ligadas a patentes é insuficiente enquanto justificação cabal. A formulação escolhida bem como o processo de fabrico combinado não são os ideais nem os mais avançados e poderiam ter sido melhorados de modo a evitar a presença das duas impurezas previsíveis.

4. Justificação de utilização de longa duração do medicamento

A empresa qualificou ambas as impurezas previsíveis de acordo com a norma orientadora ICH Q3B, que se encontra em conformidade com as disposições actuais para medicamentos de utilização de longa duração.

Os estudos de toxicidade não revelaram efeitos nocivos das impurezas e os limites propostos na especificação do prazo de validade do produto final são considerados aceitáveis.

Conclusão

Apesar do desenvolvimento do produto e a presença de impurezas evitáveis terem suscitado preocupações relevantes quanto à qualidade do produto, o perfil de impureza destes produtos parece não levantar inquietações no que toca à segurança, de acordo com os estudos toxicológicos fornecidos pela empresa. Por conseguinte, a relação benefício/risco do produto continua a ser favorável e permanece inalterada no término deste procedimento de arbitragem.

Dado que as objecções e os problemas estão inteiramente ligados a questões de qualidade farmacêutica que não têm qualquer impacto no RCM, não foi considerado necessário alterar o último RCM tal como proposto ao dia 90 do Procedimento de Reconhecimento Mútuo. O RCM «ao dia 90» foi, assim, adoptado como Anexo III do Parecer do CPMP.

O CPMP, após ter analisado:

- o relatório de avaliação do Procedimento de Reconhecimento Mútuo do Estado-Membro de referência
- as questões para arbitragem
- as respostas escritas fornecidas
- o relatório de avaliação do relator/co-relator relativo a estas respostas
- os comentários de membros do CPMP
- o relatório do CPMP/CVMP/QWP

concluiu que as objecções colocadas pela Alemanha foram esclarecidas pelas respostas escritas fornecidas durante o procedimento de arbitragem e não devem constituir impedimento para a concessão da autorização de introdução no mercado no Estado-Membro interessado.

À data do parecer do CPMP subsistia ainda um motivo de preocupação no que respeita à qualidade sem impacto na relação benefício/risco do produto. Por conseguinte, o CPMP recomendou que este factor fosse tratado nas condições das autorizações e que não constituísse impedimento para um parecer favorável.

ANEXO III

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

Nota: Este RCM foi o anexado à Decisão da Comissão na sequência do procedimento de arbitragem ao abrigo do artigo 29 para maleato de amlodipina e nomes associados

Após a Decisão da Comissão, as Autoridades Competentes dos Estados Membros irão actualizar a informação sobre o produto conforme necessário. Assim, este RCM pode não representar necessariamente o texto actual.

1. DENOMINAÇÃO DO MEDICAMENTO

Amlodipina Wörwag 5 mg, comprimidos
Amlodipina Wörwag 10 mg, comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amlodipin Wörwag 5 mg comprimidos : cada comprimido contém 5 mg de amlodipina (na forma de maleato de amlodipina).

Amlodipin Wörwag 10 mg comprimidos : cada comprimido contém 10 mg de amlodipina (na forma de maleato de amlodipina).

Excipientes : ver 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido

Os comprimidos de 5 mg de Amlodipin Wörwag são brancos, redondos e biconvexos, com um diâmetro de cerca de 9 mm e uma altura de cerca de 4,4mm.

Os comprimidos de 10 mg de Amlodipin Wörwag são brancos, redondos e biconvexos, ranhurados em ambos os lados, com um diâmetro de cerca de 9 mm e uma altura de cerca de 4,4mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão arterial.
Angina de peito estável.

4.2 Posologia e modo de administração

Para administração oral. Os comprimidos devem ser engolidos com auxílio de um copo de água antes ou durante as refeições.

Hipertensão e angina de peito: o tratamento deve ser ajustado individualmente. A dose inicial e a dose normal de manutenção é de 5 mg por dia.

Se o efeito terapêutico desejado não for obtido ao fim de 2 - 4 semanas, a dose pode ser aumentada para um máximo de 10 mg por dia administrada em dose única.

Caso não se obtenha uma resposta clínica satisfatória ao fim de pelo menos 4 semanas, recomenda-se considerar um tratamento adicional ou a mudança de tratamento.

Pode ser necessário modificar a dose administrada se forem administrados concomitantemente outros anti-hipertensores.

Doentes Idosos

Não é necessário um ajuste da dose nos doentes idosos, embora o aumento da dose deva ser efectuado com cuidado.

Crianças

Não deve ser administrado a crianças, já que não existe experiência clínica suficiente.

Insuficiência hepática

Deve utilizar-se uma dose reduzida em doentes com insuficiência hepática. Ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização e secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas.

Insuficiência renal

Recomenda-se a administração da dose normal.

4.3 Contra-indicações

Amlodipin Wörwag comprimidos está contra-indicada em:

- doentes com hipersensibilidade conhecida à amlodipina, a outras dihidropiridinas ou a qualquer dos excipientes.
- Hipertensão grave.
- Choque.
- Insuficiência cardíaca após enfarte agudo do miocárdio (durante os primeiros 28 dias).
- Obstrução ventricular esquerda (por exemplo estenose aórtica marcada).
- Angina de peito instável.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Insuficiência cardíaca não tratada.

Reserva cardíaca baixa.

Não deve ser administrado a crianças, já que não existe experiência clínica suficiente.

Insuficiência hepática (ver secção 5.2 Propriedades farmacocinéticas).

A Amlodipina comprimidos deve ser utilizada com precaução em doentes com insuficiência renal grave submetidos a hemodiálise devido à experiência clínica limitada.

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

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

Amlodipin Wörwag comprimidos pode potenciar o efeito de outros fármacos anti-hipertensores como os bloqueadores dos beta-adrenoreceptores, inibidores da ECA, bloqueadores alfa 1 e diuréticos. Em doentes com risco aumentado (por exemplo após enfarte do miocárdio) a associação de bloqueador dos canais de cálcio com um bloqueador dos beta-adrenoreceptores pode levar a uma insuficiência cardíaca, a hipotensão e a um (novo) enfarte do miocárdio.

Um estudo com doentes idosos demonstrou que o diltiazem inibe o metabolismo da amlodipina, provavelmente através do CYP3A4, de modo que a concentração plasmática aumenta cerca de 50% e o efeito da amlodipina aumenta. É muito provável que os inibidores potentes do CYP3A4 (por exemplo, cetoconazol, itraconazol, ritonavir) aumentem as concentrações plasmáticas da amlodipina numa extensão maior que o diltiazem. A amlodipina deve ser utilizada com precaução especial em associação com os inibidores do CYP3A4.

Não existe informação sobre os efeitos dos indutores do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão) na amlodipina. A administração concomitante pode levar a uma redução da concentração plasmática da amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com cuidado em conjunto com os indutores do CYP3A4.

A administração concomitante de 240 ml de sumo de toranja com uma dose de 10 mg de amlodipina, não afecta de forma relevante as propriedades farmacocinéticas da amlodipina.

4.6 Gravidez e aleitamento

Não existem dados suficientes sobre a utilização da amlodipina em mulheres grávidas.

Estudos realizados em animais evidenciaram toxicidade reprodutiva com doses elevadas (ver secção 5.3). O risco potencial para o ser humano é desconhecido.

A Amlodipina comprimidos não deverá ser utilizada durante a gravidez a menos que o efeito terapêutico seja claramente superior aos potenciais riscos do tratamento. revelaram efeitos prejudiciais para o feto (ver 5.3 Dados de segurança pré-clínica). Deve excluir-se a possibilidade de uma gravidez antes do início do tratamento.

Não se sabe se a amlodipina passa para o leite materno. Bloqueadores dos canais de cálcio, similares, do tipo dihidropiridina, passam para o leite materno. Não existe experiência do risco que isto representa para a criança. Contudo, como precaução de segurança, não se deve amamentar durante o tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não foram estudados os efeitos da Amlodipina comprimidos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Em doentes com tonturas, cefaleias, fadiga ou náuseas a capacidade de reacção pode encontrar-se reduzida.

4.8 Efeitos indesejáveis

Muito frequentes:	>1/10
Frequentes:	>1/100 and <1/10
Pouco frequentes:	>1/1000 and <1/100
Raros:	>1/10 000 and <1/1000
Muito raros:	<1/10 000 incluindo comunicações isoladas

Doenças do sangue e do sistema linfático

Pouco frequentes: Leucocitopénia, trombocitopénia.

Doenças endócrinas

Pouco frequentes: Ginecomastia

Doenças do metabolism e da nutrição

Muito raras: Hiperglicémia

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: Cefaleias (especialmente no início do tratamento), fadiga, tonturas e astenia.

Pouco frequentes: Mal-estar geral, neuropatia periférica, secura de boca, parestesia, aumento da sudorese.

Muito raros: Tremor.

Afecções oculares

Pouco frequentes: perturbações visuais

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: perturbações do sono, irritabilidade, depressão

Raras: Confusão, alterações de humor incluindo ansiedade.

Cardiopatias

Frequentes: Palpitações

Pouco frequentes s: Síncope, taquicardia, dor no peito.

No início do tratamento pode ocorrer um agravamento da angina de peito.

Casos isolados de enfarte do miocárdio, arritmias (incluindo extra-sístoles, taquicárdias e arritmias ventriculares) e dor no peito foram referidos em doentes com doença arterial, embora não tenha sido estabelecida ainda uma relação directa com a amlodipina.

Vasculopatias

Pouco frequentes: Hipotensão e vasculite.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: Dispneia

Pouco frequentes: Tosse.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: Náuseas, dispepsia, dor abdominal.

Pouco frequentes: Vômitos, , diarreia, obstipação e hiperplasia gengival.

Muito raras: Gastrite.

Afecções hepatobiliares

Pouco frequentes: Pancreatite.

Raras: elevação das enzimas hepáticas, icterícia e hepatite.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Muito frequentes: edema dos tornozelos

Frequentes: Rubor facial com sensação de calor, especialmente no início do tratamento.

Pouco frequentes: Exantema, prurido, urticária e alopecia.

Muito raras: Angioedema

Foram ainda referidos casos isolados de reacções alérgicas incluindo prurido, rash, angioedema e eritema exsudativo multiforme, dermatite exfoliativa, síndrome de Stevens Johnson e edema de Quincke.

Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Frequentes: cólicas musculares

Pouco frequentes: Dor lombar, mialgia e artralgia.

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: aumento da frequência de micção.

Doenças dos órgãos genitais e da mama.

Pouco frequentes: Impotência.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Pouco frequentes: Aumento ou perda de peso.

4.9 Sobredosagem

A experiência com sobredosagens de amlodipina é limitada. Pode ser de se esperar que uma sobredosagem de amlodipina provoque vasodilatação periférica com hipotensão marcada. Pode ser necessário suporte circulatório. As actividades cardíaca e respiratória devem ser cuidadosamente monitorizadas. O glubionato de cálcio pode ajudar na hipotensão devida a choque cardiogénico e a vasodilatação arterial. Não é de se esperar que a diálise tenha algum valor pois a amlodipina está fortemente ligada às proteínas.

Em alguns casos pode ser vantajosa a lavagem gástrica ou a administração de carvão activado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antagonista do cálcio.
Código ATC: C08C A01.

A substância activa de AMLODIPIN WÖRWAG, o derivado de dihidropiridina, a amlodipina, é uma substância quiral constituída por um racemato. A amlodipina é uma antagonista do cálcio que inibe o fluxo transmembranar de íões de Ca entre os canais tipo L, dependentes de tensão, nos músculos cardíacos e lisos.

A amlodipina actua sobre a hipertensão através de um efeito directamente relaxante ao nível do músculo liso nos vasos sanguíneos arteriais.

Os estudos em animais demonstraram que a amlodipina tem uma selectividade vascular relativa com um efeito significativamente menor no músculo cardíaco do que no músculo liso dos vasos sanguíneos.

A amlodipina não tem efeitos adversos na condução AV e não tem um efeito inotrópico negativo.

A amlodipina reduz a resistência vascular renal e aumenta o fluxo plasmático renal.

A amlodipina pode ser administrada a doentes com insuficiência cardíaca compensada concomitante. Estudos controlados de hemodinâmica e de capacidade de trabalho dos doentes com insuficiência cardíaca de classe II-IV demonstraram que a amlodipina não leva a qualquer deterioração clínica no que respeita à tolerância ao exercício, à fracção de ejeção ou a sintomas clínicos.

Não se observaram efeitos metabólicos nos lípidos plasmáticos e no metabolismo da glucose durante o tratamento com amlodipina.

Efeito anti-hipertensor: A amlodipina tem um efeito na hipertensão através de um efeito relaxante directo sobre o músculo liso dos vasos sanguíneos arteriais. Uma única administração diária produz uma diminuição da pressão arterial ao longo do dia. O efeito anti-hipertensor segue as variações diárias normais da pressão arterial com alterações muito pequenas durante o dia. São necessárias pelo menos 4 semanas de tratamento para atingir o efeito máximo. A amlodipina é eficaz nas posições deitada, sentada e de pé, assim como durante o trabalho.

Como a amlodipina tem um efeito farmacológico com um início lento, não provoca hipotensão aguda nem taquicardia reflexa. O tratamento com amlodipina produz uma regressão na hipertrofia ventricular esquerda.

Os efeitos hemodinâmicos da amlodipina mantêm-se inalteradas com o tratamento a longo prazo.

Não há estudos a longo prazo de mortalidade ou de morbilidade.

Os comprimidos de Amlodipina podem ser utilizados em combinação com fármacos beta-bloqueadores, saluréticos, inibidores da ECA ou alfa-bloqueadores ou em monoterapia.

Efeito anti-angina: A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e reduz, assim, a resistência periférica total (pós-carga). Como a frequência cardíaca não é afectada, o alívio ao nível do coração não leva a uma redução das necessidades de oxigénio ou energéticas do miocárdio.

A amlodipina provavelmente dilata os vasos coronários, em condições tanto de isquémia como de saturação normal do oxigénio. Esta dilatação aumenta o fornecimento de oxigénio ao miocárdio nos doentes com espasmos nos vasos coronários (angina de Prinzmetal ou variante).

Em doentes com angina de peito estável, a amlodipina administrada uma vez por dia produz um aumento da capacidade total de trabalho, o tempo para aparecimento de angina e o tempo para aparecimento de depressão do segmento ST de 1 mm. Reduz também a frequência dos ataques de angina e o consumo de nitroglicerina.

A duração do efeito na angina de peito é de pelo menos 24 horas.

Os comprimidos de Amlodipina também podem ser utilizados em combinação com bloqueadores beta e nitratos ou em monoterapia, na angina de peito.

Um estudo controlado contra placebo (PRAISE) desenhado para avaliar doentes com insuficiência cardíaca, incluídos nas classes II-IV da NYHA tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, evidenciou que a amlodipina não provoca um aumento do risco de mortalidade, ou do risco combinado de mortalidade e morbilidade na insuficiência cardíaca.

Um estudo de follow-up (PRAISE 2) evidenciou que a amlodipina não tem qualquer efeito sobre a mortalidade cardiovascular total, nos doentes com insuficiência cardíaca de classe III-IV de origem isquémica.

Neste estudo o tratamento com amlodipina foi associado com um aumento do edema pulmonar, embora este facto possa não estar relacionado com um aumento dos sintomas.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

A biodisponibilidade situa-se entre 64 e 80%. A biodisponibilidade não é afectada pela ingestão simultânea de alimentos. A concentração plasmática máxima é atingida em 6-12 horas, nas doses recomendadas. O volume de distribuição é de cerca de 21 l/kg. A ligação às proteínas do plasma é elevada (98%).

Biotransformação e eliminação

A semivida no plasma varia entre 30 e 40 horas, e a concentração no estado estacionário é atingida após 7-8 dias. Apenas se obtêm pequenas variações entre os valores de pico e pré-dose (*trough*) da concentração plasmática. A depuração plasmática é de 7 ml/min/kg. A amlodipina é metabolizada, praticamente, por completo no fígado originando exclusivamente metabolitos inactivos, até 60% dos quais são eliminados na urina. Cerca de 10% da substância original é eliminada pela urina na forma não metabolizada.

Doentes com função hepática reduzida

A semivida da amlodipina é prolongada em doentes com função hepática reduzida, ver secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização.

Doentes com função renal reduzida e doentes idosos

As alterações na concentração plasmática da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de redução da função renal. Não é de se esperar que a amlodipina seja dialisável dado o seu elevado nível de ligação às proteínas do plasma. A dose normal pode ser utilizada em doentes idosos, embora a depuração da amlodipina nos idosos seja algo mais baixa. A semivida e a AUC em doentes com insuficiência cardíaca, surgiram, conforme esperado, aumentadas no grupo etário estudado.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os estudos de toxicologia efectuados em animais não revelam quaisquer riscos especiais para os humanos no que respeita à farmacologia de segurança, aos estudos com administração repetida, à genotoxicidade e à carcinogenicidade. Observaram-se efeitos prejudiciais em estudos de toxicologia da reprodução em animais. Os efeitos nos ratos (período de gestação prolongado e parto difícil) não são interpretados como indicadores de um potencial teratogénico directo, mas como uma consequência de efeitos farmacodinâmicos.

Desconhece-se o significado destes efeitos nos humanos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Lactose monohidratada
Povidona K 30
Povidona K 90
Celulose microcristalina
Crospovidona
Estearil fumarato de sódio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

18 meses

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Comprimidos de 5 mg: *blisters* de alumínio/alumínio 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 300, 50 × 1 comprimidos (dose unitária).

Comprimidos de 10 mg: *blisters* de alumínio/alumínio 10, 20, 28, 30, 50, 98, 100, 300, 50 × 1 comprimidos (dose unitária).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Instruções de utilização e manipulação e eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Wörwag GmbH & Co. KG
Calwer Str. 7
71034 Böblingen
Germany

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

5 mg: 19449
10 mg: 19450

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

2003-05-23

10. DATA DA ELABORAÇÃO DO TEXTO