

Londres, 26 de Abril de 2004

EMA/CPMP/539/04

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

**Amlovita**

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 26 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**

<b><u>Estado-Membro</u></b>	<b><u>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</u></b>	<b><u>Requerente</u></b>	<b><u>Nome de fantasia</u></b>	<b><u>Dosagem</u></b>	<b><u>Forma farmacêutica</u></b>	<b><u>Via de administração</u></b>
Suécia	Perivita A/S Håndverksveien 2 N-1403, Langhus Noruega		Amlovita	5 mg	Comprimido	Via oral
Suécia	Perivita A/S Håndverksveien 2 N-1403, Langhus Noruega		Amlovita	10 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha		Perivita A/S Håndverksveien 2 N-1403, Langhus Noruega	Amlovita	5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha		Perivita A/S Håndverksveien 2 N-1403, Langhus Noruega	Amlovita	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**

Amlovita 5 mg, comprimidos  
Amlovita 10 mg, comprimidos

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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

Amlovita 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 Amlovita 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 Amlovita 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**

Amlovita 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**

Amlovita 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, cetozonazol, 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 AMLOVITA, 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 iões 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**

Perivita AS  
Håndverksveien 2  
1403 Langhus  
Norway

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

5 mg: 19443  
10 mg: 19444

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

2003-05-23

## **10. DATA DA ELABORAÇÃO DO TEXTO**