

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Amlodipina Mibral 5 mg comprimidos
Amlodipina Mibral 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Amlodipina Mibral 5 mg comprimidos
Cada comprimido contém besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Amlodipina Mibral 10 mg comprimidos
Cada comprimido contém besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.

Excipientes com efeito conhecido:

Amlodipina Mibral 5 mg comprimidos
Cada comprimido contém cerca de 140,3 mg de lactose mono-hidratada (sob a forma de CELLACTOSE).

Amlodipina Mibral 10 mg comprimidos
Cada comprimido contém cerca de 280,6 mg de lactose mono-hidratada (sob a forma de CELLACTOSE).

Amlodipina Mibral contém sódio (carboximetilamido sódico)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Amlodipina Mibral 5 mg comprimidos
Comprimidos brancos, redondos, com ranhura num dos lados.

Amlodipina Mibral 10 mg comprimidos
Comprimidos brancos, redondos, lisos, com ranhura num dos lados.

Os comprimidos podem ser divididos em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Angina de peito crónica e estável

Angina vasospástica (de Prinzmetal)

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Tanto na hipertensão como na angina, a dose inicial habitual é de 5 mg de Amlodipina Mibral uma vez ao dia. Esta dose pode ser aumentada até ao máximo de 10 mg, de acordo com a resposta do doente.

Nos doentes hipertensos, Amlodipina Mibral tem sido utilizado em combinação com diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Na angina, Amlodipina Mibral pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antianginosos nos doentes com angina refratária aos nitratos e/ou a doses adequadas de bloqueadores beta.

A administração concomitante de diuréticos tiazídicos, bloqueadores beta e inibidores da enzima de conversão da angiotensina não exige um reajustamento na dose de Amlodipina Mibral.

Populações especiais

Doentes idosos

Amlodipina Mibral administrado nas mesmas doses ao doente idoso e ao doente mais jovem, é igualmente bem tolerado. Recomenda-se o esquema posológico normal, mas aumentos de dose devem ser efetuados com precaução (ver secções 4.4 e 5.2).

Doentes com compromisso hepático

Não foram estabelecidas recomendações de dose em doentes com compromisso hepático ligeiro a moderado; assim sendo, a seleção da dose deve ser cuidadosa e deve começar pela dose mais baixa do intervalo de doses (ver secções 4.4 e 5.2). A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave. Nos doentes com compromisso hepático grave, a amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente.

Doentes com compromisso renal

As alterações na concentração plasmática de amlodipina não estão relacionadas com o grau de compromisso renal, como tal, pode ser usada em doses normais. A amlodipina não é dialisável.

População pediátrica

Crianças e adolescentes dos 6 aos 17 anos de idade com hipertensão

Em doentes pediátricos com idades compreendidas entre os 6 e os 17 anos, a dose oral anti-hipertensora recomendada é de 2,5 mg uma vez por dia, como dose inicial, aumentando para 5 mg, uma vez por dia se, em quatro semanas, a pressão arterial não atingir o valor pretendido. Em doentes pediátricos não foram estudadas doses superiores a 5 mg por dia (ver secções 5.1 e 5.2).

Crianças com menos de 6 anos de idade
Informação não disponível.

Modo de administração
Comprimido para administração oral.

4.3 Contraindicações

A amlodipina está contraindicada nos doentes com:

- hipersensibilidade aos derivados das dihidropiridinas, amlodipina ou a qualquer um dos excipientes, mencionados na secção 6.1
- hipotensão grave
- choque (incluindo choque cardiogénico)
- obstrução do infundíbulo do ventrículo esquerdo (por ex. grau de estenose aórtica elevado)
- insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A segurança e eficácia da amlodipina em crises hipertensivas não foram estabelecidas.

Doentes com insuficiência cardíaca

Os doentes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com precaução.

Num estudo de longo prazo e controlado por placebo em doentes com insuficiência cardíaca (classes III e IV da NYHA), os casos notificados de incidência de edema pulmonar foram maiores no grupo tratado com amlodipina comparativamente ao grupo tratado com placebo (ver secção 5.1). Os bloqueadores de canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser utilizados com precaução em doentes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco futuro de acontecimentos cardiovasculares e mortalidade.

Doentes com compromisso hepático

A semivida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com compromisso da função hepática. Não foram determinadas recomendações de dosagem. A amlodipina deve ser iniciada com a dose mais baixa do intervalo de doses e é necessária precaução tanto no início do tratamento como no aumento de dose. Nos doentes com compromisso hepático grave pode ser necessária uma titulação de dose e monitorização cuidadosas.

Doentes idosos

Nos idosos, o aumento da dose deve ser feito com precaução (ver secções 4.2 e 5.2).

Doentes com compromisso renal

Nestes doentes, a amlodipina pode ser utilizada nas doses normais. Alterações na concentração plasmática da amlodipina não estão relacionadas com o grau do compromisso renal. A amlodipina não é dialisável.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros fármacos sobre a amlodipina

Inibidores do CYP3A4: a utilização concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores das proteases, antifúngicos azóis, macrólidos como a eritromicina ou a claritromicina, verapamilo e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina, resultando num risco aumentado de hipotensão. A tradução clínica destas variações farmacocinéticas pode ser mais pronunciada nos idosos. Monitorização clínica e ajuste de dose poderão assim, ser necessários.

Indutores do CYP3A4: Com a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática da amlodipina pode variar. Assim, a tensão arterial deve ser monitorizada e deve ser considerada a adequação da dose durante e após a medicação concomitante, em particular, com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, hipericão [*hypericum perforatum*]).

Não é recomendada a administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja. Em alguns doentes a biodisponibilidade pode aumentar resultando num aumento do efeito de diminuição da pressão arterial.

Dantroleno (perfusão): Em animais, foram observadas fibrilhação ventricular letal e colapso cardiovascular em associação com hipercalemia, após administração de verapamilo e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercalemia, é recomendada que a administração concomitante de bloqueadores de canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em doentes suscetíveis a hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

Efeito da amlodipina sobre outros fármacos

O efeito de diminuição da pressão arterial da amlodipina adiciona-se ao efeito de diminuição da pressão arterial de outros medicamentos com propriedades anti-hipertensoras.

Tacrolímus

Quando administrado concomitantemente com amlodipina, existe um risco de concentração sanguínea aumentada de tacrolímus. No entanto, o mecanismo farmacocinético desta interação não é completamente conhecido. De forma a evitar a

toxicidade do tacrolímus, a administração de amlodipina em doentes tratados com tacrolímus necessita de uma monitorização dos níveis sanguíneos de tacrolímus e um ajuste na dosagem do tacrolímus.

Ciclosporina

Não foram efetuados estudos de interação de medicamentos com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações, com a exceção dos doentes submetidos a transplante renal, nos quais foram observados aumentos variáveis da concentração mínima de ciclosporina (média 0% - 40%). Deve ser considerada a monitorização dos níveis de ciclosporina em doentes submetidos a transplante renal e a tomar amlodipina, e se necessário a redução das doses de ciclosporina, conforme necessário.

Sinvastatina

A administração concomitante de múltiplas doses de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou num aumento de 77% de exposição à sinvastatina quando comparado com a sinvastatina em monoterapia. Em doentes a tomar amlodipina a dose de sinvastatina deve ser limitada a 20 mg por dia.

Em estudos de interação clínica, a amlodipina não alterou a farmacocinética da atorvastatina, digoxina ou varfarina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A segurança da amlodipina na gravidez humana não foi estabelecida.

Em estudos em animais, foi observada toxicidade reprodutiva em doses elevadas (ver secção 5.3).

A administração durante a gravidez só é recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

Amamentação

A amlodipina é excretada no leite materno. A proporção da dose materna que é recebida pelo lactente foi calculada com uma amplitude interquartil de 3%-7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina nos lactentes é desconhecido.

A decisão de continuar/suspender o aleitamento ou continuar/suspender o tratamento com amlodipina deve ser feita tendo em conta o benefício do aleitamento para o bebé e o benefício do tratamento com amlodipina para a mãe.

Fertilidade

Foram notificados casos de alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides em alguns doentes tratados com bloqueadores de canais de cálcio. Os dados clínicos sobre o potencial efeito da amlodipina na fertilidade são insuficientes. Num estudo efetuado em ratos, foram detetadas reações adversas na fertilidade de ratos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A amlodipina pode ter uma influência ligeira a moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes em tratamento com amlodipina sentirem tonturas, cefaleia, fadiga ou náuseas a capacidade de reação pode estar comprometida. É recomendada precaução especialmente no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com maior frequência durante o tratamento são sonolência, tonturas, cefaleias, palpitações, rubor, dor abdominal, náusea, inchaço dos tornozelos, edema e fadiga.

Lista tabular de reações adversas

As seguintes reações adversas foram observadas e notificadas durante o tratamento com amlodipina, de acordo com as seguintes frequências: muito frequentes: ($\geq 1/10$), frequentes: ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes: ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros: ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$), muito raros: ($< 1/10.000$).

Dentro de cada grupo de frequências, as reações adversas estão listadas por ordem decrescente de gravidade.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito raros	Leucopenia, trombocitopenia
Doenças do sistema imunitário	Muito raros	Reação alérgica
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito raros	Hiperglicemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes	Depressão, alterações do humor (incluindo ansiedade), insónias
	Raros	Confusão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Sonolência, tonturas, cefaleias (especialmente no início do tratamento)
	Pouco frequentes	Tremores, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesias
	Muito raros	Hipertonia, neuropatia periférica
Afeções oculares	Frequentes	Alterações da visão (incluindo diplopia)
Afeções do ouvido e do labirinto	Pouco frequentes	Acufenos

Cardiopatias	Frequentes	Palpitações
	Pouco frequentes	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)
	Muito raros	Enfarte do miocárdio
Vasculopatias	Frequentes	Rubor
	Pouco frequentes	Hipotensão
	Muito raros	Vasculite
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Dispneia
	Pouco frequentes	Tosse, rinite
Doenças gastrointestinais	Frequentes	Dores abdominais, náuseas, dispepsia, alterações dos hábitos intestinais (incluindo diarreia e obstipação)
	Pouco frequentes	Vômitos, xerostomia
	Muito raros	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
Afeções hepatobiliares	Muito raros	Hepatite, icterícia e aumento das enzimas hepáticas*
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Pouco frequentes	Alopecia, púrpura, alteração da cor da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema, urticária
	Muito raros	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotossensibilidade
	Desconhecido	Necrólise epidérmica tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes	Inchaço dos tornozelos, câibras musculares
	Pouco frequentes	Artralgias, mialgias, dores lombares
Doenças renais e urinárias	Pouco frequentes	Alterações da micção, nictúria, aumento da frequência urinária
Doenças dos órgãos genitais e da mama	Pouco frequentes	Impotência, ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito Frequentes	Edema
	Frequentes	Fadiga, astenia
	Pouco frequentes	Dor torácica, dor, mal-estar geral
Exames complementares de diagnóstico	Pouco frequentes	Aumento de peso, diminuição de peso

* principalmente relacionado com colestase

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: +351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Em humanos, a experiência com sobredosagem intencional é limitada.

Sintomas

Os dados disponíveis sugerem que uma grande sobredosagem pode provocar vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Foi notificada uma acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica, incluindo choque fatal.

Tratamento

A hipotensão clinicamente importante devida a sobredosagem com amlodipina, requer suporte cardiovascular ativo incluindo monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades, e vigilância do volume líquido circulante e do débito urinário.

Um vasoconstritor pode ajudar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja contraindicação quanto à sua utilização. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica poderá ser útil em alguns casos. Em voluntários saudáveis, a administração de carvão ativado até 2 horas após a ingestão de 10 mg de amlodipina demonstrou uma significativa diminuição da absorção da amlodipina.

Dada a elevada ligação às proteínas da amlodipina, não é provável que a diálise possa ser útil.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 3.4.3 – Aparelho cardiovascular. Anti-hipertensores. Bloqueadores da entrada do cálcio; 3.5.1 – Aparelho cardiovascular. Vasodilatadores. Antianginosos. Código ATC: C08CA01

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio do grupo das hidropiridina (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdicas e musculares lisas vasculares.

O mecanismo da ação anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante direto sobre a musculatura lisa vascular. Não está completamente esclarecido o mecanismo segundo o qual a amlodipina alivia a angina mas sabe-se que a amlodipina reduz a carga isquémica total pelas duas ações seguintes:

- 1) A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e reduz assim a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual se processa o trabalho cardíaco. Como a frequência cardíaca permanece estável, o consumo energético e as necessidades de oxigénio do miocárdio são reduzidos.
- 2) O mecanismo de ação da amlodipina provavelmente também envolve a dilatação das principais artérias e arteríolas coronárias, tanto nas regiões normais como nas regiões isquémicas. Esta dilatação aumenta a quantidade de oxigénio dispensada ao miocárdio nos doentes com espasmo das artérias coronárias (angina de Prinzmetal ou angina variante).

Nos doentes com hipertensão, a toma única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial tanto na posição de decúbito como na de pé, ao longo das 24 horas. Devido ao lento início de ação, a hipotensão aguda não é uma característica da administração da amlodipina.

Nos doentes com angina, uma única administração diária de amlodipina aumenta o tempo de exercício total, o tempo para aparecimento de angina, o tempo para

aparecimento de depressão do segmento ST de 1 mm, e diminui tanto a frequência dos ataques de angina como o consumo de nitroglicerina.

A amlodipina não tem sido associada a efeitos metabólicos adversos nem a alterações nos lípidos plasmáticos, sendo adequado o seu emprego em doentes com asma, diabetes e gota.

Utilização em doentes com doença arterial coronária (DAC)

A efetividade da amlodipina na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com doença arterial coronária (DAC) foi avaliada num estudo independente, multicêntrico, aleatorizado, com dupla ocultação e controlado por placebo com 1997 doentes; Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis (CAMELOT). Destes doentes, 663 foram tratados com 5-10 mg de amlodipina, 673 doentes foram tratados com 10-20 mg de enalapril e 655 doentes foram tratados com placebo em adição ao tratamento padrão com estatinas, bloqueadores beta, diuréticos e aspirina, durante 2 anos. Os principais resultados de eficácia são apresentados na tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com amlodipina esteve associado a menos hospitalizações na angina e processos de revascularização em doentes com DAC.

Tabela 1. Incidência de resultados clinicamente significativos no CAMELOT

Resultados	Taxa de acontecimentos cardiovasculares Nº (%)			Amlopidina vs. Placebo	
	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Taxa de risco (IC 95%)	Valor de P
Parâmetro de avaliação primário					
Acontecimentos cardiovasculares indesejáveis	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
Componentes individuais					
Revascularização coronária	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	0,03
Hospitalização por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	0,002
Enfarte miocárdio não fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	0,37
AVC ou AIT	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	0,15
Morte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	0,27
Hospitalização por ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	0,46
Paragem cardíaca com ressuscitação	0	4 (0,6)	1 (0,1)	NA	0,04
Reaparecimento de doença vascular periférica	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	0,24

Abreviaturas: AVC, acidente vascular cerebral; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IC, intervalo de confiança; AIT, acidente isquêmico transitório.

Utilização em doentes com insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados que utilizaram o esforço, em doentes com insuficiência cardíaca das classes II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não causa deterioração clínica, avaliada pela tolerância ao esforço, fração de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado com placebo (PRAISE) concebido para avaliar doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, tratados com digoxina, diuréticos e inibidores da ECA, mostrou que a amlodipina não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de acompanhamento, de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) sobre a utilização da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e

IV da NYHA, sem sintomas clínicos ou sinais objetivos sugestivos de doença isquêmica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar.

Tratamento para prevenção de enfarte do miocárdio (ALLHAT)

Foi realizado um estudo de morbidade e mortalidade, aleatorizado, de dupla ocultação, denominado "The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)" com o objetivo de comparar terapêuticas mais recentes: a amlodipina 2,5-10 mg/d (bloqueador dos canais de cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/d (inibidor da ECA) como tratamentos de primeira linha, relativamente a uma terapêutica com um diurético tiazídico, a clorotalidona 12,5-25 mg/d, na hipertensão ligeira a moderada.

Foram aleatorizados um total de 33 357 doentes hipertensos com 55 anos ou mais que foram seguidos durante uma média de 4,9 anos. Os doentes tinham pelo menos um fator de risco adicional para a doença coronária, incluindo: enfarte do miocárdio prévio ou acidente vascular cerebral (>6 meses antes do recrutamento) ou outra doença cardiovascular aterosclerótica documentada (no total 51,5 %), diabetes tipo 2 (36,1%), C-HDL <35 mg/dl (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiografia (20,9%), hábitos tabágicos correntes (21,9%).

O parâmetro de avaliação primário consistiu num combinado de doença coronária fatal e enfarte do miocárdio não-fatal. Não houve diferença significativa no parâmetro de avaliação primário entre a terapêutica com amlodipina e a terapêutica com clorotalidona: RR 0,98, IC 95% [0,90-1,07] p=0,65. Entre os parâmetros de avaliação secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente do desfecho de um parâmetro de avaliação cardiovascular composto) foi significativamente superior no grupo da amlodipina quando comparado com o grupo da clorotalidona (10,2% vs. 7,7%, RR 1,38, IC 95% [1,25-1,52] p<0,001). No entanto, não houve diferença significativa na mortalidade por todas as causas entre a terapêutica baseada na amlodipina e a terapêutica baseada na clorotalidona: RR 0,96, IC 95% [0,89-1,02] p=0,20.

Utilização em crianças (com 6 ou mais anos de idade)

Num estudo envolvendo 268 crianças com idades entre os 6 e os 17 anos, predominantemente com hipertensão secundária, a comparação de uma dose de 2,5 mg e de 5 mg de amlodipina com placebo demonstrou que ambas as doses reduzem significativamente mais a pressão arterial sistólica que o placebo. A diferença entre as duas doses não foi estatisticamente significativa.

Os efeitos a longo prazo da amlodipina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral não foram estudados. A eficácia da terapêutica a longo prazo da amlodipina na infância para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular na idade adulta também não foi determinada.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção, distribuição, ligação às proteínas plasmáticas: após administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos séricos entre 6-12 horas pós-dose. A biodisponibilidade absoluta varia entre 64-80%. O volume de distribuição é aproximadamente de 21 l/kg. Estudos in vitro mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina em circulação, está ligada a proteínas plasmáticas.

A biodisponibilidade da amlodipina não é afetada pela ingestão de alimentos.

Biotransformação/eliminação

A semivida plasmática terminal é de 35-50 horas e está consistente com a dose de uma única toma ao dia. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabolitos inativos sendo de 10% a eliminação urinária da amlodipina e de 60% a eliminação dos metabolitos.

Compromisso hepático

A informação clínica disponível sobre a administração da amlodipina em doentes com afeção hepática é muito limitada. Doentes com compromisso hepático diminuíram a depuração da amlodipina com um conseqüente aumento da semivida e da AUC em 40-60% aproximadamente.

População Idosa

O tempo necessário para atingir o pico sérico é idêntico nos idosos e nos indivíduos mais jovens. Nos doentes idosos a depuração da amlodipina tende a ser mais reduzida o que provoca um aumento na AUC e na semivida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva são iguais aos esperados para o grupo etário estudado.

População pediátrica

Foi realizado um estudo populacional farmacocinético em 74 crianças hipertensas, com idades entre os 12 meses e os 17 anos (com 34 doentes com idades entre 6 a 12 anos e 28 doentes com idades entre 13 a 17 anos) a receberem entre 1,25 mg e 20 mg de amlodipina administrada uma ou duas vezes ao dia. Em crianças dos 6 aos 12 anos e adolescentes dos 13 aos 17 anos de idade, a depuração oral típica (CL/F) foi respetivamente de 22,5 e 27,4 l/h nos indivíduos do sexo masculino e 16,4 e 21,3 l/h, respetivamente, nos indivíduos do sexo feminino. Observou-se uma grande variedade de resposta entre os indivíduos. Os dados notificados com crianças com menos de 6 anos de idade são limitados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia reprodutiva

Estudos de reprodução em ratos e ratinhos mostraram um atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência das crias em

doses aproximadamente 50 vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos, com base nas mg/kg.

Compromisso da fertilidade

Não houve efeito na fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos durante 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m²). Noutro estudo com ratos, no qual os ratos machos eram tratados com besilato de amlodipina durante 30 dias com uma dose comparável à dose humana com base nas mg/kg, foi observada uma diminuição da hormona folículo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátídios maduros e células de Sertoli.

Carcinogénese, mutagénese

Ratos e ratinhos tratados com amlodipina na dieta, durante dois anos, em concentrações calculadas para fornecerem níveis de dose diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais elevada (para ratinhos, semelhante à, e para os ratos a duplicar*, dose máxima recomendada de 10 mg com base nas mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para os ratinhos mas não para os ratos.

Estudos de mutagénese não demonstraram efeitos relacionados com o medicamento tanto a nível dos genes como dos cromossomas.

* baseado num peso de doente de 50 kg.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Celulose microcristalina + Lactose mono-hidratada (CELLACTOSE)
Carboximetilamido sódico
Estearato de magnésio.

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

5 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C. Conservar na embalagem de origem.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Os comprimidos são acondicionados em blister opaco de PVC-PVDC/Alu. As apresentações são de 10, 30, 60 e 100 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Pentafarma-Sociedade Técnico-Medicinal, S.A.
Rua da Tapada Grande, n.º 2, Abrunheira
2710-089 Sintra
Portugal

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

Amlodipina Mibral 5 mg comprimidos

Nº de Registo: 3240595 - 10 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

Nº de Registo: 3240694 - 30 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

Nº de Registo: 5684998 - 60 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

Nº de Registo: 4517595 - 100 comprimidos, 5 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

Amlodipina Mibral 10 mg comprimidos

Nº de Registo: 4517694 - 10 comprimidos, 10 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

Nº de Registo: 3240793 - 30 comprimidos, 10 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

Nº de Registo: 5684899 - 60 comprimidos, 10 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

Nº de Registo: 4517793 - 100 comprimidos, 10 mg, blisters de PVC+PVDC/Alu

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

Data da primeira autorização: 20 de julho de 2000

Data da última renovação: 21 de agosto de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

APROVADO EM
23-02-2018
INFARMED

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet do Infarmed, I.P.