

1. Nome do medicamento

Amlodipine Tablets 10 mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Amlodipina 10 mg

Excipientes, ver na secção 6.1

3. Forma farmacêutica

Comprimidos

Comprimidos não revestidos, circulares, de cor branca, com linha de quebra de um lado, outro lado liso.

4. Informações clínicas

4.1. Indicações terapêuticas

- Hipertensão
- Angina de peito crônica estável
- Angina vasoespástica (de Prinzmetal)

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Tanto para a hipertensão como para a angina, a dose inicial habitual é de 5 mg de amlodipina uma vez por dia, que pode ser aumentada para uma dose máxima de 10 mg, dependendo da resposta individual do doente.

Em pacientes hipertensos, a amlodipina tem sido usada em combinação com um diurético tiazídico, alfabloqueador, betabloqueador ou um inibidor da enzima conversora de angiotensina. Para a angina, a amlodipina pode ser

utilizada em monoterapia ou em associação com outros medicamentos antianginosos em doentes com angina refractária a nitratos e/ou a doses adequadas de bloqueadores beta.

Não é necessário ajuste de dose de amlodipina com a administração concomitante de diuréticos tiazídicos, betabloqueadores e inibidores da enzima conversora de angiotensina.

População especiais

Idoso

A amlodipina utilizada em doses semelhantes em doentes idosos ou mais jovens é igualmente bem tolerada. Regimes de dosagem normais são recomendados em idosos, mas o aumento da dosagem deve ser feito com cuidado (ver secções 4.4 e 5.2).

Pacientes com insuficiência hepática

As recomendações posológicas não foram estabelecidas em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada, pelo que a selecção da dose deve ser cautelosa e deve começar no limite inferior do intervalo posológico (ver secções 4.4 e 5.2). A farmacocinética da amlodipina não foi estudada na insuficiência hepática grave. A amlodipina deve ser iniciada na dose mais baixa e titulada lentamente em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes com insuficiência renal

As alterações nas concentrações plasmáticas da amlodipina não estão correlacionadas com o grau de insuficiência renal, pelo que se recomenda a dosagem normal. A amlodipina não é dialisável.

População pediátrica

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

A dose oral anti-hipertensiva recomendada em pacientes pediátricos com idade entre 6-17 anos é de 2,5 mg uma vez ao dia como dose inicial, aumentada para 5 mg uma vez ao dia se a meta de pressão arterial não for alcançada após 4 semanas. Doses superiores a 5 mg por dia não foram estudadas em doentes pediátricos (ver secções 5.1 e 5.2).

Crianças menores de 6 anos

Não há dados disponíveis.

Método de administração

Comprimido para administração oral.

4.3. Contra-indicações

A amlodipina está contra-indicada em doentes com:

- Hipersensibilidade à substância activa, derivados da dihidropiridina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Hipotensão grave
- Choque (incluindo choque cardiogênico)
- Obstrução da via de saída do ventrículo esquerdo (por exemplo, estenose aórtica de alto grau)
- Insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após infarto agudo do miocárdio

4.4. Advertências e precauções especiais de uso

A segurança e eficácia da amlodipina na crise hipertensiva não foi estabelecida.

Pacientes com insuficiência cardíaca:

Pacientes com insuficiência cardíaca devem ser tratados com cautela. Num estudo de longa duração controlado por placebo em doentes com insuficiência cardíaca grave (classe III e IV da NYHA), a incidência notificada de edema pulmonar foi mais elevada no grupo tratado com amlodipina do que no grupo placebo (ver secção 5.1).

Os bloqueadores dos canais de cálcio, incluindo a amlodipina, devem ser usados com cautela em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, pois podem aumentar o risco de eventos cardiovasculares futuros e mortalidade.

Pacientes com insuficiência hepática:

A meia-vida da amlodipina é prolongada e os valores de AUC são maiores em pacientes com função hepática comprometida; recomendações de dosagem não foram estabelecidas. A amlodipina deve, portanto, ser iniciada na extremidade inferior da faixa de dosagem e deve-se ter cautela, tanto no tratamento inicial quanto ao aumentar a dose. A titulação lenta da dose e o monitoramento cuidadoso podem ser necessários em pacientes com insuficiência hepática grave.

Pacientes idosos:

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

Pacientes com insuficiência renal:

A amlodipina pode ser usada nesses pacientes em doses normais. As alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina não estão correlacionadas com o grau de insuficiência renal. A amlodipina não é dialisável.

Sódio

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos de outros medicamentos sobre a amlodipina

Inibidores de CYP3A4

O uso concomitante de amlodipina com inibidores fortes ou moderados do CYP3A4 (inibidores de protease, antifúngicos azólicos, macrolídeos como eritromicina ou claritromicina, verapamil ou diltiazem) pode dar origem a um aumento significativo na exposição a amlodipina, resultando em um risco aumentado de hipotensão. A tradução clínica dessas variações de PK pode ser mais pronunciada em idosos. Monitoramento clínico e ajuste de dose podem, portanto, ser necessários.

Indutores de CYP3A4

Após a coadministração de indutores conhecidos do CYP3A4, a concentração plasmática de amlodipina pode variar. Portanto, a pressão arterial deve ser monitorada e a regulação da dose considerada durante e após a medicação concomitante, particularmente com indutores fortes do CYP3A4 (por exemplo, rifampicina, *hypericum perforatum*).

A administração de amlodipina com toranja ou sumo de toranja não é recomendada, uma vez que a biodisponibilidade pode ser aumentada em alguns doentes, resultando num aumento dos efeitos de redução da pressão arterial.

Dantroleno (infusão)

Em animais, fibrilação ventricular letal e colapso cardiovascular são observados em associação com hipercalemia após a administração de verapamil e dantroleno intravenoso. Devido ao risco de hipercalemia, recomenda-se que a coadministração de bloqueadores dos canais de cálcio, como a amlodipina, seja evitada em pacientes suscetíveis à hipertermia maligna e no tratamento da hipertermia maligna.

Efeitos da amlodipina sobre outros medicamentos

Os efeitos de redução da pressão arterial da amlodipina somam-se aos efeitos de redução da pressão arterial de outros medicamentos com propriedades anti-hipertensivas.

Tacrolimus

Existe um risco de aumento dos níveis sanguíneos de tacrolimus quando coadministrado com amlodipina, mas o mecanismo farmacocinético desta interação não é totalmente compreendido. A fim de evitar a toxicidade do tacrolimus, a administração de amlodipina em um paciente tratado com tacrolimus requer monitoramento dos níveis sanguíneos de tacrolimus e ajuste da dose de tacrolimus quando apropriado.

Alvo Mecanístico de Inibidores de Rapamicina (mTOR)

Os inibidores de mTOR, como sirolimus, temsirolimus e everolimus, são substratos do CYP3A. A amlodipina é um inibidor fraco do CYP3A. Com o uso concomitante de inibidores de mTOR, a amlodipina pode aumentar a exposição dos inibidores de mTOR.

Ciclosporina

Não foram realizados estudos de interação medicamentosa com ciclosporina e amlodipina em voluntários saudáveis ou outras populações, com exceção de pacientes com transplante renal, onde foram observados aumentos variáveis na concentração mínima (média de 0% - 40%) de ciclosporina.

Deve-se considerar o monitoramento dos níveis de ciclosporina em pacientes com transplante renal em uso de amlodipina, e as reduções da dose de ciclosporina devem ser feitas conforme necessário.

Sinvastatina

A coadministração de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de sinvastatina resultou em um aumento de 77% na exposição à sinvastatina em comparação com a sinvastatina isolada. Limitar a dose de sinvastatina em pacientes em uso de amlodipina para 20 mg por dia.

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

4.6. Fertilidade, gravidez e lactação

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).

O uso na gravidez só é recomendado quando não há alternativa mais segura e quando a própria doença traz maior risco para a mãe e o feto.

Amamentação

A amlodipina é excretada no leite humano. A proporção da dose materna recebida pelo lactente foi estimada com um intervalo interquartil de 3 a 7%, com um máximo de 15%. O efeito da amlodipina em lactentes é desconhecido. A decisão de continuar/descontinuar a amamentação ou continuar/descontinuar a terapêutica com amlodipina deve ser tomada tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com amlodipina para a mãe.

Fertilidade

Alterações bioquímicas reversíveis na cabeça dos espermatozoides foram relatadas em alguns pacientes tratados com bloqueadores dos canais de cálcio. Os dados clínicos são insuficientes no que diz respeito ao potencial efeito da amlodipina na fertilidade. Num estudo com ratos, foram encontrados efeitos adversos na fertilidade masculina (ver secção 5.3).

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A amlodipina pode ter uma influência pequena ou moderada na capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Se os doentes a tomar amlodipina sofrerem de tonturas, dores de cabeça, fadiga ou náuseas, a capacidade de reacção pode ser prejudicada. Recomenda-se precaução especialmente no início do tratamento.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reacções adversas mais comumente relatadas durante o tratamento são sonolência, tontura, dor de cabeça, palpitações, rubor, dor abdominal, náusea, inchaço do tornozelo, edema e fadiga.

Lista tabulada de reacções adversas

As seguintes reacções adversas foram observadas e notificadas durante o tratamento com amlodipina com as seguintes frequências:

Muito comum: ($\geq 1/10$); Comum: ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes: ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros: ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raros: ($< 1/10.000$); Desconhecido: (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reacções adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Classe de órgão do sistema	Frequência	Reacções adversas
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Muito raro	Leucocitopenia, trombocitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	Muito raro	Reacções alérgicas
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	Muito raro	Hiperglicemia
Distúrbios psiquiátricos	Incomum	Depressão, alterações de humor (incluindo ansiedade), insônia
	Raro	Confusão
Distúrbios do sistema nervoso	Comum	Sonolência, tonturas, dor de cabeça (especialmente no início do tratamento)
	Incomum	Tremor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
	Muito raro	Hipertonia, neuropatia periférica
	Não conhecido	Distúrbio extrapiramidal #
Distúrbios oculares	Comum	Distúrbio visual (incluindo diplopia)
Distúrbios do ouvido e labirinto	Incomum	Zumbido
Distúrbios cardíacos	Comum	Palpitações
	Incomum	Arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilação atrial)
	Muito raro	Infarto do miocárdio
Distúrbios vasculares	Comum	Rubor
	Incomum	Hipotensão
	Muito raro	Vasculite
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Dispneia
	Incomum	Tosse, rinite

Problemas gastrointestinais	Comum	Dor abdominal, náusea, dispepsia, hábitos intestinais alterados (incluindo diarreia e constipação)
	Incomum	Vômitos, boca seca
	Muito raro	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
Distúrbios hepatobiliares	Muito raro	Hepatite, icterícia, aumento das enzimas hepáticas*
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	Incomum	Alopecia, púrpura, descoloração da pele, hiperidrose, prurido, erupção cutânea, exantema, urticária
	Muito raro	Angioedema, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotossensibilidade
	Não conhecido	Necrólise epidérmica tóxica
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	Comum	Inchaço do tornozelo, câibras musculares
	Incomum	Artralgia, mialgia, dor nas costas
Distúrbios renais e urinários	Incomum	Distúrbio da micção, noctúria, aumento da frequência urinária
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	Incomum	Impotência, ginecomastia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Muito comum	Edema
	Comum	Fadiga, astenia
	Incomum	Dor no peito, dor, mal-estar
Investigações	Incomum	Aumento de peso, diminuição de peso

*principalmente consistente com colestase

Casos excepcionais de síndrome extrapiramidal foram relatados.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do Yellow Card Scheme em: www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9. Sobredosagem

Em humanos, a experiência com superdosagem intencional é limitada

Sintomas

Os dados disponíveis sugerem que a sobredosagem grosseira pode resultar em vasodilatação periférica excessiva e possivelmente taquicardia reflexa. Hipotensão sistêmica acentuada e provavelmente prolongada até e incluindo choque com desfecho fatal foi relatada.

Edema pulmonar não cardiogênico raramente foi relatado como consequência de superdosagem de amlodipina, que pode se manifestar com início tardio (24-48 horas após a ingestão) e requer suporte ventilatório. Medidas de ressuscitação precoces (incluindo sobrecarga hídrica) para manter a perfusão e o débito cardíaco podem ser factores precipitantes.

Tratamento

Hipotensão clinicamente significativa devido à superdosagem de amlodipina exige suporte cardiovascular activo, incluindo monitoramento frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e atenção ao volume de fluido circulante e ao débito urinário.

Um vasoconstritor pode ser útil na restauração do tônus vascular e da pressão arterial, desde que não haja contraindicação ao seu uso. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na reversão dos efeitos do bloqueio dos canais de cálcio.

A lavagem gástrica pode valer a pena em alguns casos. Em voluntários saudáveis, a utilização de carvão até 2 horas após a administração de 10 mg de amlodipina demonstrou reduzir a taxa de absorção da amlodipina.

Uma vez que a amlodipina é altamente ligada às proteínas, a diálise provavelmente não será benéfica.

5. Propriedades farmacológicas

5.1. Propriedades Farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores dos canais de cálcio, bloqueadores seletivos dos canais de cálcio com efeitos principalmente vasculares, derivados de dihidropiridina. Código ATC: **C08 CA01**

Mecanismo de acção

A amlodipina é um inibidor do influxo de iões de cálcio do grupo dihidropiridina (bloqueador dos canais lentos ou antagonista do ião de cálcio) e inibe o influxo transmembranar de iões de cálcio no músculo liso cardíaco e vascular.

O mecanismo da acção anti-hipertensiva da amlodipina deve-se a um efeito relaxante directo no músculo liso vascular. O mecanismo preciso pelo qual a amlodipina alivia a angina não foi totalmente determinado, mas a amlodipina reduz a carga isquêmica total pelas duas acções a seguir:

1. A amlodipina dilata as arteríolas periféricas e, assim, reduz a resistência periférica total (pós-carga) contra a qual o coração trabalha. Como a frequência cardíaca permanece estável, essa descarga do coração reduz o consumo de energia do miocárdio e as necessidades de oxigênio.
2. O mecanismo de acção do amlodipina provavelmente também envolve a dilatação das principais artérias coronárias e das arteríolas coronárias, tanto em regiões normais como isquêmicas. Essa dilatação aumenta o fornecimento de oxigênio ao miocárdio em pacientes com espasmo da artéria coronária (angina de Prinzmetal ou variante).

Efeitos farmacodinâmicos

Em pacientes com hipertensão, a dose única diária proporciona reduções clinicamente significativas da pressão arterial nas posições supina e em pé ao

longo do intervalo de 24 horas. Devido ao início de acção lento, a hipotensão aguda não é uma característica da administração de amlodipina.

Em pacientes com angina, a administração de amlodipina uma vez ao dia aumenta o tempo total de exercício, o tempo para o início da angina e o tempo para depressão do segmento ST de 1 mm, e diminui tanto a frequência do ataque de angina quanto o consumo de comprimidos de trinitrato de glicerila.

A amlodipina não foi associada a quaisquer efeitos metabólicos adversos ou alterações nos lípidos plasmáticos e é adequada para utilização em doentes com asma, diabetes e gota.

Eficácia e segurança clínica

Uso em pacientes com doença arterial coronariana (DAC)

A eficácia da amlodipina na prevenção de eventos clínicos em pacientes com doença arterial coronariana (DAC) foi avaliada em um estudo independente, multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo de 1997 pacientes; Comparação de Amlodipina Vs. Enalapril para Limitar Ocorrências de Trombose (CAMELOT). Desses pacientes, 663 foram tratados com amlodipina 5-10 mg, 673 pacientes foram tratados com enalapril 10-20 mg e 655 pacientes foram tratados com placebo, além do tratamento padrão de estatinas, betabloqueadores, diuréticos e aspirina, para 2 anos. Os principais resultados de eficácia são apresentados na Tabela 1. Os resultados indicam que o tratamento com amlodipina foi associado a menos hospitalizações por angina e procedimentos de revascularização em pacientes com DAC.

Tabela 1. Incidência de resultados clínicos significativos para CAMELOT					
Taxas de eventos cardiovasculares, N° (%)				Amlodipina Vs. Placebo	
Resultados	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Taxa de Risco (IC 95%)	Valor P
<i>Endpoint principal</i>					
Eventos cardiovasculares adversos	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	.003
<i>Componentes individuais</i>					
Revascularização coronária	78 (11,8)	103 (15,7)	95 (14,1)	0,73 (0,54-0,98)	.03
Hospitalização por angina	51 (7,7)	84 (12,8)	86 (12,8)	0,58 (0,41-0,82)	.002
IM não fatal	14 (2,1)	19 (2,9)	11 (1,6)	0,73 (0,37-1,46)	.37
Derrame ou TIA	6 (0,9)	12 (1,8)	8 (1,2)	0,50 (0,19-1,32)	.15
Morte cardiovascular	5 (0,8)	2 (0,3)	5 (0,7)	2,46 (0,48-12,7)	.27
Hospitalização por ICC	3 (0,5)	5 (0,8)	4 (0,6)	0,59 (0,14-2,47)	.46
Parada cardíaca ressuscitada	0	4 (0,6)	1 (0,1)	N / D	.04
Doença vascular periférica de início recente	5 (0,8)	2 (0,3)	8 (1,2)	2,6 (0,50-13,4)	.24

Abreviaturas: ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IC, intervalo de confiança; IM, infarto do miocárdio; AIT, ataque isquêmico transitório.

Uso em pacientes com insuficiência cardíaca

Estudos hemodinâmicos e ensaios clínicos controlados baseados em exercícios em pacientes com insuficiência cardíaca Classe II-IV da NYHA mostraram que a amlodipina não levou à deterioração clínica medida pela tolerância ao exercício, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e sintomatologia clínica.

Um estudo controlado por placebo (PRAISE) projectado para avaliar pacientes com insuficiência cardíaca Classe III-IV da NYHA recebendo digoxina, diuréticos e inibidores da ECA mostrou que a amlodipina não levou a um aumento no risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas em pacientes com insuficiência cardíaca .

Em um estudo de acompanhamento, de longo prazo, controlado por placebo (PRAISE-2) de anlodipino em pacientes com insuficiência cardíaca NYHA III e IV sem sintomas clínicos ou achados objectivos sugestivos de doença isquêmica subjacente, em doses estáveis de inibidores da ECA, digitálicos, e diuréticos, a amlodipina não teve efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um aumento das notificações de edema pulmonar.

Tratamento para prevenir ataque cardíaco (ALLHAT)

Um estudo randomizado duplo-cego de morbidade-mortalidade chamado Anti-hipertensive and *Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) foi realizado para comparar novas terapias medicamentosas: amlodipina 2,5-10 mg/d (bloqueador dos canais de cálcio) ou lisinopril 10-40 mg/d (inibidor da ECA) como terapias de primeira linha ao diurético tiazídico, clortalidona 12,5-25 mg/d na hipertensão leve a moderada.

Um total de 33.357 pacientes hipertensos com 55 anos ou mais foram randomizados e acompanhados por uma média de 4,9 anos. Os pacientes tinham pelo menos um factor de risco adicional para DAC, incluindo: infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral anterior (> 6 meses antes da inscrição) ou documentação de outra DCV aterosclerótica (total de 51,5%), diabetes tipo 2 (36,1%), HDL-C < 35 mg/dL (11,6%), hipertrofia ventricular esquerda diagnosticada por eletrocardiograma ou ecocardiograma (20,9%), tabagismo actual (21,9%).

O desfecho primário foi um composto de doença coronariana fatal ou infarto do miocárdio não fatal. Não houve diferença significativa no desfecho primário entre a terapia à base de amlodipina e a terapia à base de clortalidona: RR 0,98 IC 95% (0,90-1,07) p=0,65. Entre os desfechos secundários, a incidência de insuficiência cardíaca (componente de um desfecho cardiovascular combinado composto) foi significativamente maior no grupo da amlodipina em comparação com o grupo da

clortalidona (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 terapia à base de amlodipina e a terapia à base de clortalidona. RR 0,96 IC 95% [0,89-1,02] $p = 0,20$.

Uso em crianças (a partir de 6 anos)

Em um estudo envolvendo 268 crianças de 6 a 17 anos com hipertensão predominantemente secundária, a comparação de uma dose de 2,5 mg e uma dose de 5,0 mg de amlodipina com placebo mostrou que ambas as doses reduziram a pressão arterial sistólica significativamente mais do 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 a longo prazo da amlodipina na terapia na infância para reduzir a morbidade e mortalidade cardiovascular na idade adulta também não foi estabelecida.

5.2. Propriedades Farmacocinéticas

Absorção

Após a administração oral de doses terapêuticas, a amlodipina é bem absorvida com picos de níveis sanguíneos entre 6-12 horas após a dose. A biodisponibilidade absoluta foi estimada entre 64 e 80%.

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

Distribuição

O volume de distribuição é de aproximadamente 21 l/kg. Estudos *in vitro* mostraram que aproximadamente 97,5% da amlodipina circulante está ligada às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo fígado em metabólitos inactivos com 10% do composto original e 60% dos metabólitos excretados na urina

Eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática terminal é de cerca de 35-50 horas e é consistente com a dose única diária.

Insuficiência hepática

Estão disponíveis dados clínicos muito limitados sobre a administração de amlodipina em doentes com insuficiência hepática. Pacientes com insuficiência hepática têm diminuição da depuração da amlodipina, resultando em meia-vida mais longa e aumento na AUC de aproximadamente 40-60%.

População idosa

O tempo para atingir as concentrações plasmáticas máximas de amlodipina é semelhante em indivíduos idosos e jovens. A depuração da amlodipina tende a diminuir com aumentos resultantes na AUC e na semivida de eliminação em doentes idosos. Os aumentos na AUC e na semivida de eliminação em doentes com insuficiência cardíaca congestiva foram os esperados para o grupo etário estudado.

População pediátrica

Um estudo farmacocinético populacional foi realizado em 74 crianças hipertensas de 1 a 17 anos (com 34 pacientes de 6 a 12 anos e 28 pacientes de 13 a 17 anos) recebendo amlodipina entre 1,25 e 20 mg administrados uma ou duas vezes ao dia. Em crianças de 6 a 12 anos e em adolescentes de 13 a 17 anos de idade, a depuração oral típica (CL/F) foi de 22,5 e 27,4 L/h respectivamente em homens e 16,4 e 21,3 L/h respectivamente em mulheres.

Observou-se grande variabilidade na exposição entre os indivíduos. Os dados relatados em crianças menores de 6 anos são limitados.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia reprodutiva

Estudos reprodutivos em ratos e camundongos mostraram atraso na data do parto, duração prolongada do trabalho de parto e diminuição da sobrevivência dos filhotes em dosagens aproximadamente 50 vezes maiores do que a dose máxima recomendada para humanos com base em mg/kg.

Prejuízo da fertilidade

Não houve efeito sobre a fertilidade de ratos tratados com amlodipina (machos por 64 dias e fêmeas 14 dias antes do acasalamento) em doses de até 10 mg/kg/dia (8 vezes* a dose humana máxima recomendada de 10 mg em um mg./m² base). Em outro estudo em ratos no qual ratos machos foram tratados com besilato de amlodipina por 30 dias em uma dose comparável à dose humana baseada em mg/kg, foi encontrada diminuição do hormônio folículo-estimulante e da testosterona no plasma, bem como diminuição na densidade do esperma e na número de espermátides maduras e células de Sertoli.

Carcinogênese, mutagênese

Ratos e camundongos tratados com amlodipina na dieta por dois anos, em concentrações calculadas para fornecer níveis de dosagem diária de 0,5, 1,25 e 2,5 mg/kg/dia, não mostraram evidência de carcinogenicidade. A dose mais alta (para camundongos, semelhante a, e para ratos duas vezes* a dose clínica máxima recomendada de 10 mg com base em mg/m²) foi próxima da dose máxima tolerada para camundongos, mas não para ratos.

Os estudos de mutagenicidade não revelaram efeitos relacionados com o fármaco quer ao nível do gene quer do cromossoma.

*Com base no peso do paciente de 50 kg

6. Informações farmacêuticas

6.1. Lista de excipientes

Amido de Milho BP

Amido de Milho BP (Para compensar LOD)

Lactose Monohidratada BP

Amido de Milho BP

Metil Hidroxibenzoato BP

Propil Hidroxibenzoato BP

Talco Purificado BP

Estearato de Magnésio BP

Glicolato de Amido de Sódio (Tipo A) BP

Sílica Coloidal Anidra BP

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

36 eses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco

Mantenha a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade

Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

Os comprimidos de Amlodipina 10 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 comprimidos e em blisters de 10 comprimidos, embalados numa caixinha contendo 10 blisteres.

7. Titular de Autorização de Introdução no mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

4307

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

18 de Novembro de 2015

10. Data da revisão do texto