

## RESUMO DAS CARACTERISTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. Denominação do Medicamento

Amlodipina Orexene 5 mg comprimidos  
Amlodipina Orexene 10 mg comprimidos

### 2. Composição Qualitativa e Quantitativa

Os comprimidos contêm besilato de amlodipina equivalente a 5 mg e 10 mg de amlodipina, como substância activa.

Excipientes, ver 6.1

### 3. Forma Farmacêutica

Comprimidos

### 4. Informações Clínicas

#### 4.1 Indicações terapêuticas

A amlodipina está indicada no tratamento de primeira linha da hipertensão e pode ser usada como agente único para controlo da pressão arterial na maioria dos doentes. Os doentes não suficientemente controlados com um único anti-hipertensor podem beneficiar da adição de amlodipina, a qual tem sido usada em combinação com um diurético tiazídico, um bloqueador alfa, um bloqueador beta ou um inibidor da enzima de conversão da angiotensina.

A amlodipina está indicada no tratamento de primeira linha da isquémia do miocárdio, devida quer a obstrução fixa (angina estável) e/ou vasospasmo/vasoconstricção coronária (angina de Prinzmetal ou angina variante). A amlodipina pode ser usada nos casos em que o quadro clínico sugere um componente vasospástico/vasoconstrictor mas em que não é possível confirmar a existência de um tal componente. A amlodipina pode ser usada como agente terapêutico único ou combinada com outros fármacos anti-anginosos nos doentes com angina refractária aos nitratos e/ou bloqueadores beta em doses adequadas.

#### 4.2 Posologia e modo de administração

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

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

##### Idosos

Recomenda-se o esquema posológico normal. A amlodipina, administrada nas mesmas doses ao doente idoso e ao doente mais jovem, é igualmente bem tolerada.

##### Crianças

A segurança e a eficácia da amlodipina em crianças ainda não foi comprovada.

##### Insuficiência hepática

Ver secção 4.4 "Advertências e Precauções especiais de Utilização"

##### Insuficiência renal

A amlodipina pode ser usada em doses normais nestes doentes. Não há correlação entre as alterações nas concentrações plasmáticas de amlodipina e o grau de insuficiência renal. A amlodipina não é dialisável.

#### 4.3 Contra-indicações

A amlodipina está contra-indicada nos doentes com reconhecida hipersensibilidade às dihidropiridinas, amlodipina ou a algum dos componentes inactivos do medicamento.

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

##### Uso nos doentes com insuficiência cardíaca

Num estudo de longo prazo e controlado por placebo (PRAISE-2) da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca das classes III e IV da NYHA, de etiologia não isquémica, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo (ver secção "Propriedades Farmacodinâmicas").

Uso nos doentes com disfunção hepática

Como acontece com todos os antagonistas dos canais de cálcio, a semivida sérica da amlodipina é prolongada em doentes com disfunção hepática, não tendo sido estabelecidas recomendações sobre a posologia apropriada. Nestes doentes, o medicamento deve ser administrado com precaução.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A amlodipina tem sido administrada, em segurança, com diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina, nitratos de acção prolongada, nitroglicerina sublingual, anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos e hipoglicemiantes orais.

Dados in vitro obtidos de estudos com plasma humano indicam que a amlodipina é destituída de efeito sobre a ligação às proteínas dos fármacos estudados (digoxina, fenitoína, varfarina ou indometacina).

Estudos especiais: Efeito de outros fármacos sobre a amlodipina

**Cimetidina:** A co-administração de amlodipina com cimetidina não alterou a farmacocinética da amlodipina.

**SUMO DE TORANJA:** A co-administração de 240 ml de sumo de toranja com uma dose oral única de amlodipina 10 mg em 20 voluntários saudáveis não teve qualquer efeito significativo sobre a farmacocinética da amlodipina.

**ALUMÍNIO/MAGNÉSIO (antiácido):** A co-administração de um antiácido contendo alumínio/magnésio com uma dose única de amlodipina não teve efeito significativo na farmacocinética da amlodipina.

**SILDENAFIL:** A administração de uma dose única de 100 mg de sildenafil a indivíduos com hipertensão essencial não afectou os parâmetros farmacocinéticos da amlodipina. Quando a amlodipina e sildenafil foram usados em simultâneo, cada fármaco exerceu, independentemente, o seu efeito hipotensor.

Estudos Especiais: Efeito da amlodipina sobre outros fármacos

**ATORVASTATINA:** A co-administração de doses múltiplas de 10 mg de amlodipina com 80 mg de atorvastatina não originou alterações significativas sobre os parâmetros farmacocinéticos da atorvastatina no estado estacionário.

**DIGOXINA:** A co-administração de amlodipina com digoxina não alterou os níveis séricos de digoxina ou a depuração renal da digoxina em voluntários normais.

ETANOL (álcool) : Doses únicas ou múltiplas de amlodipina não exerceram um efeito significativo sobre a farmacocinética do etanol.

VARFARINA: A co-administração de amlodipina com varfarina não alterou o efeito da varfarina avaliado pela determinação do tempo de protrombina.

CICLOSPORINA: Estudos farmacocinéticos com ciclosporina demonstraram que a amlodipina não altera significativamente a farmacocinética da ciclosporina.

Interações Fármaco/Testes Laboratoriais: Não são conhecidos.

#### 4.6 Gravidez e aleitamento

No ser humano, a inocuidade da amlodipina, durante a gravidez e a lactação, não se encontra estabelecida. Estudos de reprodução animal efectuados no rato, com uma dose cinquenta vezes superior à dose máxima recomendada no ser humano, não demonstraram outra toxicidade que não fosse o parto tardio e o trabalho de parto prolongado. Em conformidade com este facto, a administração de amlodipina à mulher grávida só está recomendada quando não exista alternativa mais segura e a doença em si acarrete maior risco tanto para a mãe como para o feto.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A experiência clínica com amlodipina indica que é improvável que diminua a capacidade dos doentes de condução de veículos e do uso de máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

A amlodipina é bem tolerada. Em ensaios clínicos controlados por placebo e que envolveram doentes com hipertensão ou angina, os efeitos secundários mais comumente observados foram:

Sistema Nervoso Autónomo: rubor

Organismo em geral: fadiga

Cardiovascular, Geral: edema

Sistema Nervoso Central e Periférico: tonturas, cefaleias

Gastrointestinal: dores abdominais, náuseas.

Frequência/ Ritmo Cardíaco: palpitações

Psiquiátricas: sonolência

Nestes ensaios clínicos não se observou nenhum padrão de anomalias clinicamente significativas nos testes laboratoriais, relacionados com a amlodipina.

Efeitos secundários menos frequentemente observados durante a experiência de comercialização incluem:

Sistema Nervoso Autônomo: secura da boca, hipersudorese.

Organismo em Geral: astenia, dores lombares, mal-estar, dor, aumento/diminuição de peso.

Cardiovascular, Geral: hipotensão, síncope

Sistema Nervoso Central e Periférico: hipertonia, hipoestesia/parestesias, neuropatia periférica, tremores.

Endócrino: ginecomastia.

Gastrointestinal: alteração dos hábitos intestinais, dispepsia, hiperplasia gengival, pancreatite, vômitos.

Metabólico/Nutricional: hiperglicemia

Musculosquelético: artralgias, cãibras musculares, mialgias.

Plaquetas/Hemorragia/Coagulação: púrpura, trombocitopenia.

Psiquiátrico: impotência, insónias, alterações do humor.

Respiratório: tosse, dispneia

Pele/Anexos cutâneos: alopecia

Sentidos especiais: alterações de paladar, zumbidos

Urinário: aumento da frequência urinária.

Vascular (extracardíaco): vasculite

Visão: distúrbios da visão

Glóbulos Brancos Sanguíneos/ S.R.E (Sistema reticulo-endotelial): leucopenia.

Raramente foram descritos casos de reacção alérgica incluindo prurido, rash, angioedema e eritema multiforme.

Foram também registados, muito raramente, casos de hepatite, icterícia, e aumento das enzimas hepáticas (a maior parte deles relacionados com colestase). Registaram-se alguns casos relacionados com o uso da amlodipina cuja gravidade requereu a hospitalização. Em muitos dos casos a relação causal é incerta.

Como acontece com outros antagonistas dos canais de cálcio, acontecimentos adversos, tais como, enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular) e dor torácica, foram raramente referidos e não podem ser distinguidos da história natural da doença subjacente.

#### 4.9 Sobredosagem

No homem, a experiência com a sobredosagem intencional é limitada. A lavagem gástrica poderá ser útil em alguns casos. Os dados disponíveis sugerem que uma sobredosagem importante pode provocar vasodilatação periférica excessiva seguida de acentuada e provavelmente prolongada hipotensão sistémica. A hipotensão clinicamente importante, devida à sobredosagem com amlodipina, requer suporte cardiovascular activo incluindo monitorização frequente da função cardíaca e respiratória, elevação das extremidades e vigilância do volume líquido circulante e do débito urinário. Um vasoconstrictor pode ajudar a restabelecer o tónus vascular e a pressão arterial, desde que não haja contra-indicação ao seu emprego. O gluconato de cálcio intravenoso pode ser benéfico na resolução dos efeitos de bloqueio dos canais de cálcio. Dada a elevada ligação às proteínas da amlodipina, não é provável que a diálise possa ser útil.

#### 5. Propriedades Farmacológicas

Grupo farmacoterapêutico:

IV-4-a) Vasodilatador – Antianginoso

IV-6-d) Anti-hipertensores – Moduladores dos canais do cálcio

Código ATC: C08C A01 – Bloqueadores dos canais do cálcio

##### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

A amlodipina é um inibidor do fluxo iónico do cálcio (bloqueador dos canais lentos do cálcio ou antagonista do ião cálcio) e inibe o influxo transmembranar dos iões para as células miocárdica e muscular lisa vascular.

O mecanismo da acção anti-hipertensora da amlodipina é devido a um efeito relaxante directo 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 acções seguintes:

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.

O mecanismo de acção da amlodipina envolve provavelmente 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) e atenua a vasoconstrição coronária induzida pelo tabaco.

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. Em virtude de a acção se manifestar lentamente, 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.

Estudos in vitro mostraram que aproximadamente 97,5% de amlodipina circulante está ligada às proteínas plasmáticas.

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.

#### Uso em Doentes com Doença Coronária (DC)

Os efeitos da amlodipina sobre a morbidade e mortalidade cardiovascular, progressão da aterosclerose coronária, e aterosclerose carótida foram pesquisados no estudo Propectivo Randomizado para a Avaliação dos Efeitos Vasculares da Amlodipina. Neste estudo multicêntrico, randomizado, em dupla ocultação, e controlado por placebo foi feito o seguimento, durante três anos, de 825 doentes com doença coronária definida por angiografia. A população incluiu doentes com enfarte de miocárdio (EM) prévio (45%), angioplastia coronária transluminal percutânea (PTCA) prévia (42%), ou história de angina (69%). A gravidade da doença coronária (DC) variou entre a doença de um vaso (45% dos doentes) e doença de três ou mais vasos (21%). Foram excluídos do estudo os doentes com hipertensão não controlada (PAD > 95 mm Hg). Os eventos cardiovasculares major foram apreciados por uma comissão avaliadora do "endpoint", em condições de ocultação. Embora não se tenham demonstrado efeitos sobre a taxa de progressão das lesões das artérias coronárias, a amlodipina interrompeu a progressão do espessamento da camada íntima-média das carótidas. Nos doentes tratados com amlodipina observou-se uma redução significativa (-31%) no "endpoint" combinado de

morte cardiovascular, enfarte do miocárdio (EM), acidente vascular cerebral, PTCA, cirurgia de bypass coronário (CABG), hospitalização por angina instável, e agravamento da insuficiência cardíaca congestiva (ICC). Também se verificou uma redução significativa (-42%) nas intervenções de revascularização (PTCA e CABG), nos doentes tratados com amlodipina. Observou-se um menor número de hospitalizações (-33%) por angina instável nos doentes tratados com amlodipina comparativamente ao grupo placebo.

#### Uso 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, fracção de ejeção ventricular esquerda e sintomatologia.

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 follow-up, 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 objectivos sugestivos de doença isquémica subjacente, com doses estáveis de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs), digitálicos e diuréticos, a amlodipina não exerceu efeito sobre a mortalidade total ou cardiovascular. Nesta mesma população, a amlodipina foi associada a um maior número de relatos de edema pulmonar, apesar de não ter sido registada uma diferença significativa na incidência do agravamento da insuficiência cardíaca, comparativamente ao placebo.

#### 5.2 Propriedades farmacocinéticas

##### Absorção

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 e 80%. O volume de distribuição é aproximadamente de 21 l/kg. A absorção da amlodipina não é afectada pelos alimentos.

##### Biotransformação/eliminação

A semivida plasmática terminal é de 35-50 horas e está conforme com a dose de uma única toma ao dia. Os níveis plasmáticos "steady state" são alcançados ao fim de 7-8 dias de terapêutica consecutiva. A amlodipina é extensivamente metabolizada pelo



fígado em metabolitos inactivos sendo de 10% a eliminação urinária da amlodipina e de 60% a eliminação dos metabolitos.

Uso no doente idoso

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.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de toxicidade de administração reiterada, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade reprodutiva.

Nos estudos de toxidade de reprodução, os únicos efeitos de assinalar consistiram em parto tardio e prolongamento do trabalho de parto. A amlodipina não evidenciou potencial teratogénico no rato ou coelho.

## 6. Informações Farmacêuticas

### 6.1 Lista dos excipientes

Os comprimidos de amlodipina contêm, como excipientes, celulose microcristalina, hidrogenofosfato de cálcio dihidratado, carboximetil amido sódico A e estearato de magnésio.

### 6.2 Incompatibilidade

Não aplicável

### 6.3 Prazo de validade

3 anos

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não guardar acima de 25°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister em PVC/PVDC/Alumínio

7. Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Laboratórios Azevedos - Indústria Farmacêutica, S.A.  
Edifícios Azevedos - Estrada Nacional 117-Km2 Alfragide  
2614-503 Amadora

8. Números de Autorização de Introdução no Mercado

xxxxxxx - Amlodipina Orexene 5 mg comprimidos embalagem com 10 comprimidos  
Xxxxxxxx - Amlodipina Orexene 5 mg comprimidos embalagem com 30 comprimidos  
xxxxxxx - Amlodipina Orexene 5 mg comprimidos embalagem com 60 comprimidos  
xxxxxxx - Amlodipina Orexene 10 mg comprimidos embalagem com 10 comprimidos  
xxxxxxx - Amlodipina Orexene 10 mg comprimidos embalagem com 30 comprimidos  
Xxxxxxxx - Amlodipina Orexene 10 mg comprimidos embalagem com 60 comprimidos

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

10. Data da Revisão do Texto