

## **ANEXO I**

**LISTA DAS DENOMINAÇÕES, FORMAS FARMACÊUTICAS, DOSAGENS, VIAS DE ADMINISTRAÇÃO DOS MEDICAMENTOS, DOS REQUERENTES TITULARES DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO NOS ESTADOS-MEMBROS**

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien Austria	Norvasc 5 mg - Tabletten	5 mg	Comprimido	Via oral
Áustria	Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H. Floridsdorfer Hauptstrasse 1 A - 1210 Wien Austria	Norvasc 10 mg - Tabletten	10 mg	Comprimido	Via oral
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17, B- 1050 Brussels Belgium	Amlor	5 mg	Cápsula	Via oral
Bélgica	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17, B- 1050 Brussels Belgium	Amlor	10 mg	Cápsula	Via oral
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Bulgária	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Chipre	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Norvasc	5 mg	Cápsula	Via oral
Chipre	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Norvasc	10	Cápsula	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Amlodipine Pfizer	5 mg	Comprimido	Via oral
Dinamarca	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Amlodipine Pfizer	10 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Estónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Finlândia	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Finlândia	Pfizer Oy, Tietokuja 4, 00330 Helsinki, Finland	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Amlor	5 mg	Cápsula	Via oral
França	Pfizer Holding France 23-25 Avenue du Docteur Lannelongue 75014 Paris France	Amlor	10 mg	Cápsula	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH, Linkstraße 10 10785 Berlin, Germany	Norvasc 5 mg	5 mg	Comprimido	Via oral
Alemanha	Pfizer Pharma GmbH, Linkstraße 10 10785 Berlin, Germany	Norvasc 10 mg	10 mg	Comprimido	Via oral
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Norvasc	5 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Grécia	Pfizer Hellas A. E. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Norvasc	10 mg	Cápsula	Via oral
Hungria	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53 Hungary	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Hungria	Pfizer KFT, 1123 Budapest, Alkotás u. 53 Hungary	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Islândia	Pfizer ApS, Lautrupvang 8, 2750 Ballerup, Denmark	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Istin	5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Istin	10 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Amlodipine besilate 5 mg comprimidos	5 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Pfizer Limited Ramsgate Road Sandwich Kent CT13 9NJ United Kingdom	Amlodipine besilate 10 mg comprimidos	10 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina – Italy	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina, Italy	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Irlanda	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina, Italy	Monopina	5 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Irlanda	Pfizer Italia S.r.l. Via Isonzo, 71 04100 Latina - Italy	Monopina	10 mg	Comprimido	Via oral
Látvia	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc 5 mg tabletes	5 mg	Comprimido	Via oral
Látvia	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc 10 mg tabletes	10 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Lituânia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	5 mg	Cápsula	Via oral
Lituânia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	10 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgium	Amlor	5 mg	Cápsula	Via oral
Luxemburgo	Pfizer SA Boulevard de la Plaine 17 B-1050 Brussels, Belgium	Amlor	10 mg	Cápsula	Via oral
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Istin	5 mg	Comprimido	Via oral
Malta	Pfizer Hellas S.A. 243, Messoghion Ave., 154 51 Neo Psychiko, Athens, Greece	Istin	10 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Norvasc 5	5 mg	Comprimido	Via oral
Holanda	Pfizer bv Rivium Westlaan 142 2909 LD Capelle a/d IJssel The Netherlands	Norvasc 10	10 mg	Comprimido	Via oral
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral



<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Noruega	Pfizer AS Pb. 3 1324 Lysaker Norway	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Polónia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda., Lagoas Park, Edificio 10, 2740-271 Porto Salvo, Portugal	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Portugal	Laboratorios Pfizer, Lda., Lagoas Park, Edificio 10, 2740-271 Porto Salvo, Portugal	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc 5 mg capsule	5 mg	Cápsula	Via oral
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc 10 mg capsule	10 mg	Cápsula	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc 5mg	5 mg	Comprimido	Via oral
Roménia	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc 10 mg	10 mg	Comprimido	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	5 mg	Comprimido	Via oral
Répubblica Checa	Pfizer Europe MA EEIG, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Norvasc	10 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg	Norvasc 5 mg tablete	5 mg	Comprimido	Via oral
Eslovénia	Pfizer Luxembourg SARL, 51, Avenue J. F. Kennedy, L-1855 Luxembourg	Norvasc 10 mg tablete	10 mg	Comprimido	Via oral

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Espanha	PFIZER, S.A. Av. De Europa, 20-B Parque Empresarial “La Moraleja” 28108 ALCOBENDAS Madrid, Spain	Norvas 5 mg comprimidos	5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	PFIZER, S.A. Av. De Europa, 20-B Parque Empresarial “La Moraleja” 28108 ALCOBENDAS Madrid, Spain	Norvas 10 mg comprimidos	10 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	PHARMACIA GRUPO PFIZER, S.L. Av. De Europa, 20-B Parque Empresarial “La Moraleja” 28108 ALCOBENDAS Madrid, Spain	Amlodipino Pharmacia 5 mg comprimidos	5 mg	Comprimido	Via oral
Espanha	PHARMACIA GRUPO PFIZER, S.L. Av. De Europa, 20-B Parque Empresarial “La Moraleja” 28108 ALCOBENDAS Madrid, Spain	Amlodipino Pharmacia 10 mg comprimidos	10 mg	Comprimido	Oral use
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Norvasc	5 mg	Comprimido	Oral use

<b>Estado-Membro UE/EEE</b>	<b>Titular da Autorização de Introdução no Mercado</b>	<b>Nome Fantasia</b>	<b>Dosagem</b>	<b>Forma Farmacêutica</b>	<b>Via de Administração</b>
Suécia	Pfizer AB 191 90 Sollentuna Sweden	Norvasc	10 mg	Comprimido	Oral use
Reino Unido	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, United Kingdom	Istin	5 mg	Comprimido	Oral use
Reino Unido	Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, United Kingdom	Istin	10 mg	Comprimido	Oral use

## **ANEXO II**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS  
RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, DA ROTULAGEM E  
DOS FOLHETOS INFORMATIVOS APRESENTADOS PELA AGÊNCIA EUROPEIA  
DE MEDICAMENTOS**

## **Conclusões científicas**

### ***Resumo da avaliação científica de Norvasc e nomes associados (ver Anexo I)***

Norvasc (amlodipina) é um bloqueador da entrada do cálcio do grupo das dihidropiridinas. A amlodipina reduz a isquémia miocárdica através da dilatação das principais artérias coronárias, o que melhora o fornecimento de oxigénio ao coração, e através da redução da resistência periférica (pós-carga), o que diminui o consumo miocárdico de oxigénio.

Devido às divergências existentes nas decisões nacionais tomadas pelos Estados-Membros relativas à autorização do medicamento supramencionado, a Pfizer Limited (em nome dos titulares nacionais de autorização de introdução no mercado) notificou a EMA de uma consulta oficial, de acordo com o Artigo 30.º da Directiva 2001/83/CE, para resolver as divergências entre os RCM do medicamento supramencionado autorizados nos diferentes Estados-Membros e, desse modo, harmonizar os respectivos RCM na UE.

- **Questões de qualidade**

O titular da AIM aproveitou a oportunidade para harmonizar o dossiê da qualidade de Norvasc e nomes associados como parte do procedimento de consulta.

Foi fornecido o dossiê harmonizado para a substância activa (besilato de amlodipina) e para os medicamentos que contêm essa substância: Norvasc 5 mg e 10 mg comprimidos, Norvasc 5 mg e 10 mg cápsulas.

A harmonização do dossiê para a substância activa foi conseguida através da introdução de um Certificado de Conformidade com os requisitos da Farmacopeia Europeia (CEP). O CEP certificou que o besilato de amlodipina será a única fonte da substância activa que será utilizada no fabrico de comprimidos e cápsulas.

As informações sobre o desenvolvimento, o fabrico e o controlo dos comprimidos e das cápsulas foram apresentadas de um modo satisfatório. Os resultados dos testes efectuados indicam consistência e uniformidade satisfatórias de importantes características da qualidade do medicamento o que permitiu concluir que estes medicamentos deverão ter um desempenho satisfatório e uniforme.

Tanto para os comprimidos como para as cápsulas, o prazo de validade é confirmado por dados de estabilidade relevantes. A precaução de conservação “Não conservar acima de 30°C” está incluída nas informações sobre o medicamento referentes às cápsulas. A precaução de conservação “Não conservar acima de 25°C” está incluída nas informações sobre o medicamento referentes aos comprimidos.

- **Questões de eficácia e segurança**

### **Secção 4.1 – Indicações Terapêuticas**

A indicação primária do medicamento para o tratamento da angina de peito e da hipertensão está aprovada em todos os Estados-Membros da UE. A indicação específica para o tratamento da angina vasospástica (angina de Prinzmetal) está aprovada em todos os Estados-Membros da UE excepto Dinamarca, Islândia, Noruega e Suécia. Os dados que confirmam as indicações propostas de tratamento da hipertensão, angina de peito crónica estável e angina vasospástica (angina de Prinzmetal) foram considerados aceitáveis pelo CHMP e foi acordado o seguinte enunciado proposto pelo titular da AIM:

*”Hipertensão*

*Angina de peito crónica estável*

*Angina vasospástica (de Prinzmetal)”*

#### **Secção 4.2 - Posologia e modo de administração**

As instruções relativas à posologia (incluindo a dose máxima) estão harmonizadas em todos os países da UE. Todos os países recomendam uma dose inicial para adultos de 5 mg que pode ser aumentada até um máximo de 10 mg. O CHMP considerou que o texto proposto pelo titular da AIM é confirmado pelos dados submetidos com o pedido inicial.

Na maioria dos países, embora não em todos, existem recomendações das posologias a utilizar em associação com medicamentos anti-hipertensores. Só a Áustria, o Chipre e a Grécia têm uma referência à utilização em associação com medicamentos antianginosos. O CHMP concordou que a terapêutica de associação com dois medicamentos anti-hipertensores e, recentemente, mesmo três medicamentos, é uma prática comum, pois é recomendada internacionalmente pelas directrizes para o tratamento da hipertensão. A terapêutica de associação com outros medicamentos antianginosos foi também considerada aceitável e o que é reflectido nesta secção do RCM de forma adequada.

Actualmente, o titular da AIM não tem uma forma farmacêutica aprovada na UE com a dose de 2,5 mg de amlodipina para utilização na população pediátrica. Dado que não foi aprovado nem submetido qualquer pedido de divisibilidade do comprimido de 5 mg com ranhura em nenhum país da UE no início deste procedimento de consulta ao abrigo do Artigo 30.º, essa possibilidade foi considerada fora do âmbito deste procedimento.

A administração do medicamento em idosos e em doentes com insuficiência renal já se encontra harmonizada na grande maioria dos Estados-Membros da UE. A maioria dos países recomenda doses normais de adulto nos idosos sem outras especificações. As doses normais de adulto são também recomendadas para os idosos e para os doentes com insuficiência renal.

A semivida deste fármaco revelou-se superior em doentes com insuficiência hepática comparativamente a indivíduos saudáveis. Além disso, a área sob a curva (AUC) foi maior em doentes com insuficiência hepática do que em indivíduos saudáveis. Não foram estabelecidas recomendações posológicas, pelo que o titular da AIM considerou apropriado recomendar que sejam tomadas precauções aquando da administração da amlodipina a doentes com insuficiência hepática.

#### **Secção 4.3 – Contra-indicações**

As secções de Contra-indicações estão de acordo com *Core Safety Profile* (CSP) aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001, completado em 18 de Maio de 2009. Portanto o CHMP concordou que a secção 4.3 pode ser aceite com o enunciado proposto pelo titular da AIM.

O CHMP concordou com o seguinte enunciado proposto pelo titular da AIM:

*”A amlodipina é contra-indicada em doentes com:*

- *hipersensibilidade aos derivados da dihidropiridina, à amlodipina ou a qualquer um dos excipientes.*
- *hipotensão grave.*
- *choque (incluindo choque cardiogénico).*

- *obstrução da via de ejeção do ventrículo esquerdo (p. ex., estenose aórtica de grau elevado).*
- *insuficiência cardíaca hemodinamicamente instável após enfarte agudo do miocárdio.”*

#### **Secção 4.4 - Advertências e precauções especiais de utilização**

A afirmação sobre o uso de amlodipina em crianças no RCM harmonizado proposto baseia-se no resultado do Procedimento Pediátrico do Artigo 45.º, e está incluída na secção 4.2, onde são fornecidas recomendações posológicas para crianças com idades entre 6 e 17 anos.

O CHMP referiu que a secção 4.4 está de acordo com o CSP aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001, completado em 18 de Maio de 2009. Contudo, foram incluídas nesta secção, com o acordo do CHMP, informações mais detalhadas sobre a posologia recomendando que sejam tomadas precauções em doentes com insuficiência hepática com base no facto de os dados disponíveis serem muito limitados.

Além disso, foram também incluídas informações sobre as precauções a observar em doentes com insuficiência cardíaca, bem como uma declaração geral de que os bloqueadores da entrada do cálcio poderão aumentar o risco de acontecimentos cardiovasculares futuros e a mortalidade em doentes com insuficiência cardíaca congestiva.

#### **Secção 4.5- Interacções medicamentosas e outras formas de interacção**

O CHMP considerou que a potencial interacção da amlodipina com agentes anti-hipertensores é adequadamente mencionada no RCM proposto pelo titular da AIM. Contudo, o CHMP considerou que os dados publicados fornecidos pelo titular da AIM não são suficientes para sustentar a afirmação de que não existem interacções com fármacos anti-inflamatórios não esteróides, antibióticos e antidiabéticos orais, pois não são provenientes de estudos de farmacocinética/interacção especificamente concebidos para este efeito. Portanto, o CHMP considerou que esta informação deverá ser retirada da secção 4.5.

#### **Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento**

Todos os países aprovaram ou estão a implementar o texto da secção 4.6 adoptado no RCM proposto, de acordo com o CSP aceite durante o procedimento de partilha de trabalho da UE. Contudo, o CHMP recomendou algumas alterações às secções sobre gravidez e fertilidade. Dado que houve um conjunto de publicações sobre anomalias do esperma em estudos em seres humanos e em animais, o titular da AIM concordou em actualizar a secção sobre fertilidade referindo que embora os dados clínicos relativamente ao potencial efeito da amlodipina na fertilidade sejam insuficientes, verificaram-se efeitos adversos na fertilidade masculina num estudo em ratos.

O titular da AIM acrescentou também uma breve declaração sobre toxicidade reprodutiva nos estudos em animais na secção gravidez (e referências cruzadas à secção 5.3) em resposta à recomendação do CHMP.

#### **Secção 4.7 - Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Todos os países excepto a Alemanha e a Áustria aprovaram ou estão a implementar o texto da secção 4.7 adoptado de acordo com o CSP aceite na partilha de trabalho da UE. O texto incluído nos textos das informações sobre o medicamento na Alemanha e na Áustria recomenda que sejam tomadas precauções especialmente no início do tratamento, durante a fase de ajuste da posologia, em caso de alterações da terapêutica e em caso de consumo concomitante de álcool. Contudo, o titular da AIM acredita que o texto do CSP adoptado no RCM harmonizado proposto inclui este ponto de forma adequada e é apoiado pelo CHMP.



#### **Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis**

O CHMP aceitou o enunciado proposto pelo titular da AIM para a secção 4.8, que está de acordo com o *Core Safety Profile* aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001 em 18 de Maio de 2009. Além disso, o CHMP recomendou que a síndrome extrapiramidal (SEP) seja também incluída, pois a SEP já tinha sido discutida no procedimento de partilha de trabalho de RPS concluído em Maio de 2009, e prevê-se que ocorra uma revisão adicional durante a avaliação da segunda edição da partilha de trabalho de RPS, prevista para Maio de 2011. O titular da AIM aceitou a inclusão da SEP de acordo com a recomendação do CHMP.

#### **Secção 4.9 – Sobredosagem**

Todos os países seguem o texto exacto da secção 4.9 da partilha de trabalho do CSP da UE ou um texto semelhante. O CHMP aceitou o enunciado proposto pelo titular da AIM para a secção 4.9, que está de acordo com o CSP que foi aceite durante o procedimento de partilha de trabalho de RPS DK/H/PSUR/0007/001 e completado em 18 de Maio de 2009.

#### **Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas**

As informações sobre a farmacologia e o mecanismo de acção do medicamento são amplamente consistentes entre os Estados-Membros da UE.

Relativamente à eficácia da amlodipina na prevenção de eventos clínicos em doentes com doença arterial coronária (DAC), os resultados do estudo CAMELOT (*Comparison of Amlodipine versus Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis* – comparação da amlodipina com o enalapril para limitar as ocorrências de trombose) foram consideradas aceitáveis e o titular da AIM incluiu nesta secção uma tabela revista com dados do grupo de tratamento com enalapril bem como o conjunto completo das componentes do resultado composto, conforme sugerido pelo CHMP.

O titular da AIM concordou em apagar o resumo baseado nos resultados do estudo PREVENT (*Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial* – ensaio de avaliação prospectivo e aleatorizado sobre os efeitos vasculares do Norvasc), pois o CHMP considerou que as interpretações deste estudo tinham sido sobrevalorizadas, pelo que o estudo não deveria ser incluído.

Relativamente ao uso da amlodipina em doentes com insuficiência cardíaca, são descritos os estudos PRAISE (*Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation* – estudo de avaliação prospectivo aleatorizado sobre a sobrevivência com a amlodipina) e PRAISE-2. Estes estudos controlados com placebo mostraram que não havia diferença entre a amlodipina e o placebo no que se refere à mortalidade por qualquer causa. Contudo, pareceu haver uma incidência aumentada de edema pulmonar como acontecimento adverso nesta população de doentes.

O ALLHAT (*Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* – ensaio sobre o tratamento anti-hipertensor e antilipidémico na prevenção de ataques cardíacos), um grande ensaio aleatorizado e controlado que forneceu bastantes dados sobre mortalidade e morbidade está também descrito nesta secção. No estudo ALLHAT foram comparadas duas novas terapêuticas farmacológicas: amlodipina ou lisinopril (IECA), como terapêuticas de primeira linha, com o diurético tiazídico clorotalidona na hipertensão ligeira a moderada, tendo sido demonstrado que a amlodipina tinha efeitos comparáveis aos dos diuréticos (tratamento padrão estabelecido), nos acontecimentos cardiovasculares em todos os subgrupos de doentes.

O texto harmonizado proposto relativo ao uso em crianças foi acordado no Procedimento Pediátrico do Artigo 45.º NL/W/0002/pdWS/001 que foi completado em 21 de Outubro de 2009 e foi considerado aceitável pelo CHMP.

### **Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas**

Os textos básicos sobre propriedades farmacocinéticas nos RCM nacionais do Norvasc na UE são confirmados pelos dados submetidos com o pedido de autorização de introdução no mercado e são semelhantes ou idênticos ao texto do RCM harmonizado proposto.

Contudo, os dados fornecidos por um estudo sem ocultação para avaliar o perfil de segurança e as propriedades farmacocinéticas da amlodipina administrada por via oral em doentes com insuficiência hepática crónica estável (n=12), em comparação com um grupo de indivíduos convalescentes sem insuficiência hepática (n=8), foram considerados de má qualidade e o CHMP considerou que não deveria ser incluído um resumo desse estudo nesta secção do RCM. O titular da AIM concordou em excluir o resumo desse estudo, referindo apenas que os dados clínicos disponíveis são muito limitados e que os doentes com insuficiência hepática têm uma diminuição da depuração de amlodipina que resulta numa maior semivida e num aumento da AUC.

A farmacocinética da amlodipina não foi estudada em doentes com insuficiência hepática grave.

O texto proposto da secção 5.2 do RCM harmonizado relativamente ao uso em crianças é o texto acordado do Procedimento Pediátrico do Artigo 45.º. O texto sobre o uso nos idosos é também semelhante nos RCM nacionais da UE para a amlodipina, de acordo com o CSP.

### **Secção 5.3 - Dados de segurança pré-clínica**

O enunciado do RCM harmonizado proposto para a secção 5.3, que incluiu resumos curtos sobre toxicologia reprodutiva, carcinogénese e mutagénese foi considerado aceitável pelo CHMP.

### ***Fundamentos para alteração do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo***

Considerando que:

- o âmbito da consulta foi a harmonização do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo
- o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo propostos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado foram avaliados com base na documentação submetida e na discussão científica no Comité

o CHMP recomendou a alteração das autorizações de introdução no mercado relativamente às quais o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para Norvasc e nomes associados (ver Anexo I).

**ANEXO III**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO,  
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Norvasc e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos  
Norvasc e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos  
Norvasc e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg cápsulas  
Norvasc e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg cápsulas

Ver anexo I - A ser completado nacionalmente

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Cada comprimido contém besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.

Cada cápsula contém besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.

Cada cápsula contém besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.

Excipientes:

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimidos 5 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "AML-5" e ranhura numa das faces e com a gravação "Pfizer" na outra face.

Comprimidos 10 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "Pfizer" numa das faces e "AML-10" na outra face.

Comprimidos 5 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "AML-5" e ranhura numa das faces e sem gravação na outra face.

Comprimidos 10 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "AML-10" numa das faces e sem gravação na outra face.

Cápsula.

Cápsulas 5 mg: Cápsulas brancas e amarelas com a impressão a preto de AML 5 em uma das partes e Pfizer na outra parte.

Cápsulas 10 mg: Cápsulas brancas e amarelas com a impressão a preto de AML 10 em uma das partes e Pfizer na outra parte.

A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Angina pectoris 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 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, Norvasc tem sido utilizado em combinação com um diuréticos tiazídicos, bloqueadores alfa, bloqueadores beta ou inibidores da enzima de conversão da angiotensina. Na angina, Norvasc pode ser utilizado em monoterapia ou em combinação com outros medicamentos antianginosos nos doentes com angina refractária aos nitratos e/ou a doses adequadas de beta bloqueadores.

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

#### Populações especiais

##### *Idosos*

Norvasc administrada 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 efectuados com precaução (ver secção 4.4 e 5.2).

##### *Compromisso hepático*

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

##### *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-hipertensiva 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 secção 5.1 e secção 5.2).

Com este medicamento não é possível ter doses de amlodipina de 2,5 mg.

###### *Crianças com menos de 6 anos de idade*

Informação não disponível.

### Modo de administração

Comprimido para administração oral.

Cápsulas para administração oral.

### 4.3 Contra-indicações

A amlodipina está contra-indicada nos doentes com:

- hipersensibilidade aos derivados das dihidropiridinas, amlodipina ou a qualquer um dos excipientes do medicamento
- 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.

#### Utilização em doentes com afecção da função hepática

A semi-vida da amlodipina é prolongada e os valores da AUC são superiores nos doentes com afecção 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 afecção hepática grave são necessárias uma titulação de dose e monitorização cuidadosas.

#### Utilização em doentes idosos

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

#### Utilização em doentes com insuficiência renal

Nestes doentes, a amlodipina pode ser administrada nas doses normais. Alterações na concentração plasmática da amlodipina não estão relacionadas com o grau de insuficiência 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, verapamil e diltiazem) podem conduzir a um aumento significativo da exposição à amlodipina. 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: Não existem dados disponíveis sobre o efeito dos indutores da CYP3A4 na amlodipina. O uso concomitante de indutores da CYP3A4 (por exemplo, rifampicina e hipericão) podem originar concentrações plasmáticas mais baixas de amlodipina. A amlodipina deve ser utilizada com precaução quando administrada simultaneamente com indutores da CYP3A4.

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 verapamil 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 susceptíveis a hipertermia maligna e na manutenção 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 agentes anti-hipertensores.

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

### **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.

#### Aleitamento

Não é conhecido se a amlodipina é excretada no leite materno. A decisão de continuar/descontinuar o aleitamento ou continuar/descontinuar 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 efectuado em ratos, foram detectadas reacções 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, dor de cabeça, fadiga ou náuseas a capacidade de reacção pode estar comprometida. É recomendada precaução especialmente no início do tratamento.

### **4.8 Efeitos indesejáveis**

#### Resumo do perfil de segurança

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



### Lista tabular de reacções adversas

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

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

<b>Classes de sistemas de órgãos segundo a classificação MedDRA</b>	<b>Frequência</b>	<b>Reacções adversas</b>
<b>Doenças do sangue e do sistema linfático</b>	Muito raros	Leucopenia, trombocitopenia
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	Muito raros	Reacção alérgica
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	Muito raros	Hiperglicemia
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	Pouco frequentes	Insónias, alterações do humor (incluindo ansiedade), depressão
	Raros	Confusão
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	Frequentes	Sonolência, tonturas, cefaleias (especialmente no início do tratamento)
	Pouco frequentes	Tremores, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesias
	Muito raros	Hipertonia, neuropatia periférica
<b>Afecções oculares</b>	Pouco frequentes	Alterações da visão (incluindo diplopia)
<b>Afecções do ouvido e do labirinto</b>	Pouco frequentes	Zumbidos
<b>Cardiopatias</b>	Frequentes	Palpitações
	Muito raros	Enfarte do miocárdio, arritmia (incluindo bradicardia, taquicardia ventricular e fibrilhação auricular)
<b>Vasculopatias</b>	Frequentes	Rubor
	Pouco frequentes	Hipotensão
	Muito Raros	Vasculite
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	Pouco frequentes	Dispneia, rinite
	Muito raros	Tosse
<b>Doenças gastrintestinais</b>	Frequentes	Dores abdominais, náuseas
	Pouco frequentes	Vómitos, dispepsia, alterações dos hábitos intestinais (incluindo diarreias e obstipação), xerostomia
	Muito raros	Pancreatite, gastrite, hiperplasia gengival
<b>Afecções hepatobiliares</b>	Muito raros	Hepatite, icterícia e aumento das enzimas hepáticas*

<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	Pouco frequentes	Alopécia, púrpura, descoloração da pele, hipersudorese, prurido, erupção cutânea, exantema
	Muito raros	Angioedema, eritema multiforme, urticária, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidade
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	Frequentes	Inchaço dos tornozelos
	Pouco frequentes	Artralgias, mialgias, câibras musculares, dores lombares
<b>Doenças renais e urinárias</b>	Pouco frequentes	Alterações da micção, noctúria, aumento da frequência urinária
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	Pouco frequentes	Impotência, ginecomastia
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	Frequentes	Edema, fadiga
	Pouco frequentes	Dor torácica, astenia, dor, mal-estar geral
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	Pouco frequentes	Aumento de peso, diminuição de peso

\* principalmente relacionado com colestase

Foram notificados casos excepcionais de síndrome extrapiramidal.

#### 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 activo 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 contra-indicação 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 activado 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: Bloqueadores da entrada de cálcio, bloqueadores selectivos de canais de cálcio com efeitos maioritariamente vasculares. Código ATC: C08CA01

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:

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 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).

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 acção, 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 efectividade da amlodipina na prevenção de acontecimentos cardiovasculares em doentes com doença arterial coronária (CAD) 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 *standart* com estatinas, beta bloqueadores, diuréticos e aspirinas, 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 CAD

**Tabela 1. Incidência de resultados clinicamente significativos no CAMELOT**

Resultados	Taxa de acontecimentos cardiovasculares			Amlopidina vs. Placebo	
	Amlopidina	Placebo	Enalapril	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor de P
<u>Parâmetro de avaliação primário</u>					
Acontecimentos cardiovasculares indesejáveis	110 (16,6)	151 (23,1)	136 (20,2)	0,69 (0,54-0,88)	0,003
<u>Componentes individuais</u>					
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

Abreviações: AVC, acidente vascular cerebral; ICC, insuficiência cardíaca congestiva; IC, intervalo de confiança; AIT, acidente isquémico 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 Norvasc 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 o Norvasc não aumentou o risco de mortalidade ou mortalidade e morbidade combinadas, nos doentes com insuficiência cardíaca.

Num estudo de "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, o Norvasc não exerceu efeito sobre a mortalidade cardiovascular total. Nesta mesma população, Norvasc foi associado 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 objectivo 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 factor 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 electrocardiograma 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 afectada pela ingestão de alimentos.

#### Biotransformação/Eliminação

A semi-vida 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 inactivos sendo de 10% a eliminação urinária da amlodipina e de 60% a eliminação dos metabolitos.

#### *Utilização em doentes com afecção hepática*

A informação clínica disponível sobre administração da amlodipina em doentes com afecção hepática é muito limitada. Doentes com insuficiência hepática diminuíram a depuração da amlodipina com um conseqüente aumento da semi-vida e da AUC em 40-60% aproximadamente.

#### *Utilização em idosos*

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 semi-vida de eliminação. Os aumentos na AUC e na semi-vida de eliminação nos doentes com insuficiência cardíaca congestiva são iguais aos esperados para o grupo etário estudado.

#### *Utilização em crianças*

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 respectivamente de 22,5 e 27,4 l/h nos indivíduos do sexo masculino e 16,4 e 21,3 l/h, respectivamente, 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 10mg/kg/dia (8 vezes\* a dose máxima recomendada para o humano de 10 mg com base nas mg/m<sup>2</sup>). 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 foliculo-estimulante e da testosterona assim como uma diminuição da densidade do esperma e do número de espermátides 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/m<sup>2</sup>) 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**

#### Comprimidos 5 mg e 10 mg

Celulose microcristalina,  
Fosfato de cálcio dibásico anidro,  
Carboximetilamido sódico,  
Estearato de magnésio,

#### Cápsulas de 5 mg e 10 mg

Conteúdo da cápsula  
Celulose microcristalina,  
Amido de milho,  
Estearato de magnésio.

#### Composição da cápsula

5 mg:  
Gelatina,  
Amarelo de quinoleína,  
óxido de ferro negro,

dióxido de titânio.

10 mg:

Gelatina,  
óxido de ferro negro,  
óxido de ferro amarelo,  
dióxido de titânio.

Tinta de impressão

verniz shellac,  
Óxido de ferro negro.

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

Comprimidos de 5 mg e 10 mg

4 anos

Cápsulas de 5 mg e 10 mg

5 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

Comprimidos de 5 mg e 10 mg

Não conservar acima de 25°C.

Cápsulas de 5 mg e 10 mg

Não conservar acima de 30°C.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Comprimidos de 5 mg

Blisters de PVC-PVDC/Al com 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 comprimidos

Blisters de PVC-PVDC/Al com calendário com 28 e 98 comprimidos

Blisters de PVC-PVDC/Al para dose unitária com 50x1 e 500x1 comprimidos

Comprimidos de 10 mg

Blisters de PVC-PVDC/Al blisters com 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, e 500 comprimidos

Blisters de PVC-PVDC/Al blisters com calendário com 28 e 98 comprimidos

Blisters de PVC-PVDC/Al para dose unitária com 50x1 e 500x1 comprimidos

Cápsulas de 5 mg

Blisters de PVC-PVDC/Al com 14, 28, 30, 56, 90, 98 e 100 cápsulas

Blisters de PVC-PVDC/Al para dose unitária com 28x1, 56x1 e 100x1 cápsulas

Cápsulas de 10 mg

Blisters de PVC-PVDC/Al com 14, 28, 30, 56, 90, 98 e 100 cápsulas

Blisters de PVC-PVDC/Al para dose unitária com 30x1, 56x1 e 100x1 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

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

<{DD/MM/AAAA}> <{DD mês AAAA}>

[A ser completado nacionalmente]

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

{MM/AAAA}

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

[A ser completado nacionalmente]



## **ROTULAGEM**

## INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Norvasc e nomes associados 5mg comprimidos  
Norvasc e nomes associados 10 mg comprimidos  
Norvasc e nomes associados 5 mg cápsulas  
Norvasc e nomes associados 10 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amlodipina

### 2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ACTIVA(S)

Cada comprimido contém besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.  
Cada comprimido contém besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina  
Cada cápsula contém besilato de amlodipina equivalente a 5 mg de amlodipina.  
Cada cápsula contém besilato de amlodipina equivalente a 10 mg de amlodipina.

### 3. LISTA DOS EXCIPIENTES

### 4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5 mg comprimidos  
4 comprimidos  
10 comprimidos  
14 comprimidos  
20 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
50 comprimidos  
50x1 comprimidos  
60 comprimidos  
98 comprimidos  
100 comprimidos  
300 comprimidos  
500 comprimidos  
500x1 comprimidos

10 mg comprimidos  
4 comprimidos  
10 comprimidos  
14 comprimidos  
20 comprimidos  
28 comprimidos  
30 comprimidos  
50 comprimidos  
50x1 comprimidos

60 comprimidos  
90 comprimidos  
98 comprimidos  
100 comprimidos  
300 comprimidos  
500 comprimidos  
500x1 comprimidos

5 mg cápsulas

14 cápsulas  
28 cápsulas  
28x1 cápsulas  
30 cápsulas  
56 cápsulas  
56x1 cápsulas  
90 cápsulas  
98 cápsulas  
100 cápsulas  
100x1 cápsulas

10 mg cápsulas

14 cápsulas  
28 cápsulas  
30 cápsulas  
30x1 cápsulas  
56 cápsulas  
56x1 cápsulas  
90 cápsulas  
98 cápsulas  
100 cápsulas  
100x1 cápsulas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE E DA VISTA DAS CRIANÇAS**

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Comprimidos: Não conservar acima de 25°C

Cápsulas: Não conservar acima de 30°C

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

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

[A ser completado nacionalmente]

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

[A ser completado nacionalmente]

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

[A ser completado nacionalmente]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS CONTENTORAS**

**BLISTERS**

- **Bliters simples ou para dose unitária (comprimidos e cápsulas)**
- **Blisters com calendário (apenas comprimidos )**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Norvasc e nomes associados 5mg comprimidos  
Norvasc e nomes associados 10 mg comprimidos  
Norvasc e nomes associados 5 mg cápsulas  
Norvasc e nomes associados 10 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amlodipina  
Comprimido  
Cápsula

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

{Nome}

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

{Para os blisters simples de 7 comprimidos – abreviaturas dos dias da semana podem ser impressas no alumínio de cada comprimido, ou seja, SEG, TER, QUA, QUI, SEX, SAB, DOM}

**FOLHETO INFORMATIVO**

## FOLHETO INFORMATIVO: INFORMAÇÃO PARA O UTILIZADOR

Norvasc e nome associados (ver Anexo I) 5mg e 10 mg comprimidos

Norvasc e nomes associados (ver Anexo I) 5mg e 10 mg cápsulas

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Amlodipina

### Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o reler.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado para si. Não deve dá-lo a outros; o medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sintomas.
- Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

### Neste folheto:

1. O que é Norvasc e para que é utilizado
2. Antes de tomar Norvasc
3. Como tomar Norvasc
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Norvasc
6. Outras informações

## 1. O QUE É NORVASC E PARA QUE É UTILIZADO

Norvasc contém como substância activa a amlodipina, a qual pertence a um grupo de medicamentos designados por antagonistas de cálcio.

Norvasc é utilizado para tratar a pressão arterial elevada (hipertensão) ou um tipo de dor no peito designada por angina, uma forma rara desta é a angina de Prinzmetal ou angina variante.

Nos doentes com pressão arterial elevada este medicamento provoca relaxamento dos vasos sanguíneos permitindo ao sangue passar mais facilmente. Em doentes com angina, Norvasc actua por aumento do fornecimento de sangue ao músculo do coração que receber mais oxigénio e como resultado previne a dor do peito. Este medicamento não proporciona um alívio imediato da dor no peito devido a angina.

## 2. ANTES DE TOMAR NORVASC

### Não tome Norvasc

- Se é alérgico (hipersensibilidade) à amlodipina, ou a qualquer outro componente de Norvasc, descrito na secção 6, ou a qualquer outro antagonista de cálcio. Os sintomas podem incluir comichão, vermelhidão da pele ou dificuldade em respirar.
- Se tem pressão arterial baixa grave (hipotensão).
- Se tem estreitamento da válvula aórtica (estenose aórtica), choque cardiogénico (condição clínica onde o seu coração é incapaz de fornecer sangue suficiente ao resto do corpo).
- Se sofre de insuficiência cardíaca resultante de um ataque cardíaco.

### Tome especial cuidado com Norvasc

- Deve informar o seu médico se tem ou teve alguns dos seguintes situações:
- Ataque cardíaco recente
- Insuficiência cardíaca

- Aumento grave da pressão arterial (crise hipertensiva)
- Doença do fígado
- Se é idoso e a sua dose necessita de ser aumentada

### **Utilização em crianças e adolescentes**

Norvasc não foi estudado em crianças com idade inferior 6 anos. Norvasc apenas deve ser utilizado em crianças e adolescentes entre os 6 e os 17 anos de idade (ver secção 3). Para mais informações fale com o seu médico.

### **Ao tomar Norvasc com outros medicamentos**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente outros medicamentos, incluindo medicamentos sem receita médica.

Norvasc pode afectar ou ser afectado por outros medicamentos, tais como:

- Cetoconazol e itraconazol (medicamentos anti-fúngicos)
- ritonavir, indinavir, nelfinavir (também designados de inibidores da protease utilizados no tratamento do HIV)
- rifampicina, eritromicina, claritromicina (antibióticos)
- hipericão (Erva de São João)
- verapamil, diltiazem (medicamentos para o coração)
- dantroleno (perfusão para alterações graves da temperatura corporal)

Norvasc pode baixar ainda mais a sua pressão arterial, se já estiver a tomar outros medicamentos para tratar a pressão arterial elevada.

### **Ao tomar Norvasc com alimentos e bebidas**

Pessoas que estejam a tomar Norvasc não devem consumir sumo de toranja e toranja. A toranja e o sumo de toranja podem levar a um aumento dos níveis de amlodipina no sangue, o que pode causar um efeito imprevisível de diminuição da pressão arterial provocada por Norvasc.

### **Gravidez**

A segurança da amlodipina na gravidez não foi estabelecida. Se pensa que pode estar grávida ou planeia engravidar, fale com o seu médico antes de tomar Norvasc.

### **Aleitamento**

Não é conhecido se a amlodipina é excretada para o leite materno. Se está a amamentar ou vai iniciar a amamentação, fale com o seu médico antes de tomar Norvasc.

Consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar qualquer medicamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Norvasc pode afectar a sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas. Se os comprimidos/cápsulas o fazem sentir doente, com tonturas ou cansado, ou fazem dor de cabeça, não conduza nem utilize máquinas e fale com o seu médico imediatamente.

### **Informações importantes sobre alguns dos ingredientes de Norvasc**

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



### **3. COMO TOMAR NORVASC**

Tomar Norvasc sempre de acordo com as indicações do médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose habitual de Norvasc é de 5 mg uma vez por dia. A dose pode ser aumentada para 10 mg uma vez por dia.

O seu medicamento pode ser tomado antes ou depois de alimentos e bebidas. Deve tomar o medicamento à mesma hora, todos os dias, com um copo de água. Não tome Norvasc com sumo de toranja.

#### **Utilização em crianças e adolescentes**

Em crianças e adolescentes (dos 6 aos 17 anos de idade), a dose inicial recomendada é de 2,5 mg por dia. A dose máxima recomendada é de 5 mg por dia. Actualmente não está disponível amlodipina de 2,5 mg e a dose de 2,5 mg não pode ser obtida com comprimidos de Norvasc 5 mg, uma vez que estes comprimidos não são fabricados de modo a poderem ser divididos em duas partes iguais.

Em crianças e adolescentes (dos 6 aos 17 anos de idade), a dose inicial recomendada é de 2,5 mg por dia. A dose máxima recomendada é de 5 mg por dia. Actualmente Norvasc cápsulas não está disponível na dose de 2,5 mg.

É importante que tome sempre os comprimidos/cápsulas. Não espere até os seus comprimidos/cápsulas acabarem para falar com o seu médico.

#### **Se tomar mais Norvasc do que deveria**

Tomar demasiados comprimidos de Norvasc pode provocar uma descida da pressão arterial até níveis perigosamente baixos. Pode-se sentir tonto, confuso, cansado ou fraco. Se a diminuição da sua pressão arterial grave, pode entrar em choque. A sua pele pode ficar fria e húmida e pode perder a consciência. Procure apoio médico imediato se tomou demasiados comprimidos de Norvasc.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Norvasc**

Não se preocupe. Se se esqueceu de tomar um comprimidos/cápsula, esqueça essa dose. Tome a próxima dose à hora correcta. Não tome uma dose a dobrar para compensar a dose que se esqueceu de tomar.

#### **Se parar de tomar Norvasc**

O seu médico irá dizer-lhe o tempo que deverá tomar este medicamento. A sua situação pode piorar se parar de tomar este medicamento antes do tempo aconselhado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. EFEITOS SECUNDÁRIOS POSSÍVEIS**

Como todos os medicamentos, Norvasc pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

Consulte o seu médico imediatamente se sentir alguns dos seguintes efeitos indesejáveis muito raros e graves, depois de tomar este medicamento.

- Dificuldade respiratória súbita, dor no peito, falta de ar ou dificuldade em respirar  
Inchaço das pálpebras, face ou lábios  
Inchaço da língua e garganta, que pode provocar grandes dificuldades para respirar
- Reacções cutâneas graves, incluindo erupção cutânea intensa, urticária, vermelhidão da pele ao longo de todo o seu corpo, comichão intensa, bolhas, descamação e inchaço da pele, inflamação das membranas mucosas (Síndrome de Stevens-Johnson) ou outras reacções alérgicas.
- Ataque cardíaco, batimentos cardíacos alterados.
- Inflamação do pâncreas que pode causar dor grave abdominal e nas costas acompanhada de sensação de mal estar.

Os efeitos indesejáveis frequentes seguintes foram notificados. Se algum destes efeitos lhe provocar problemas ou durar mais de uma semana, deverá falar com o seu médico.

**Frequentes:** afectam 1 a 10 utilizadores em 100

- Dor de cabeça, tonturas, sonolência (especialmente no início do tratamento)
- Palpitações (consciência do seu batimento cardíaco), runor
- Dor abdominal, sensação de mal-estar (náusea)
- Inchaço dos tornozelos (edema), cansaço

Outros efeitos indesejáveis notificados, estão incluídos na lista seguinte. Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

**Pouco frequentes:** afectam 1 a 10 utilizadores em 1000

- Alterações do humor, ansiedade, depressão, insónias
- Tremores, alterações do paladar, desmaio, fraqueza,
- Sensação de formigueiro ou adormecimento nos membros, diminuição da sensação de dor
- Distúrbios da visão, visão dupla, zumbidos
- Pressão arterial baixa
- Espirros/corrimento nasal provocado por uma inflamação no revestimento do nariz (rinite)
- Alteração dos hábitos intestinais, diarreia, prisão de ventre, indigestão, boca seca, vômitos
- Queda de cabelo, aumento transpiração, comichão na pele, manchas vermelhas na pele, descoloração da pele
- Alterações na passagem da urina, aumento da necessidade de urinar à noite, aumento do número de vezes que urina
- Incapacidade de obter uma erecção, desconfortos ou aumento das mamas nos homens
- Fraqueza, dor, má disposição
- Dor nos músculos ou articulações, câibras, dor de costas
- Aumento ou diminuição de peso

**Raros:** afectam 1 a 10 utilizadores em 10000

- Confusão

**Muito raros:** afectam menos 1 utilizadores em 10000

- Diminuição do número de células brancas do sangue, diminuição do número de plaquetas no sangue o que pode resultar num aumento pouco comum de nódos negros ou hemorragias (lesões nas células vermelhas do sangue)
- Excesso de açúcar no sangue (hiperglicemia)
- Alteração dos nervos que pode provocar fraqueza, formigueiro e dormência

- Tosse, inchaço das gengivas
- Inchaço abdominal (gastrite)
- Alteração da função do fígado, inflamação do fígado (hepatite), amarelecimento da pele (icterícia), aumento das enzimas do fígado que poderão ter efeito sobre alguns exames médicos
- Aumento da tensão muscular
- Inflamação das vasos sanguíneos, geralmente com erupções cutâneas
- Sensibilidade à luz
- Disfunções que combinam rigidez, tremor e/ou alterações no movimento

Se algum dos efeitos secundários se agravar ou se detectar quaisquer efeitos secundários não mencionados neste folheto, informe o seu médico ou farmacêutico.

## 5. COMO CONSERVAR NORVASC

Manter fora do alcance e da vista das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

### Comprimidos

Não conservar acima de 25°C.

### Cápsulas

Não conservar acima de 30°C.

Os medicamentos não devem ser eliminados na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como eliminar os medicamentos de que já não necessita. Estas medidas irão ajudar a proteger o ambiente.

## 6. OUTRAS INFORMAÇÕES

### Qual a composição de Norvasc

A substância activa de Norvasc 5 mg comprimidos é a amlodipina (na forma de besilato).

A substância activa de Norvasc 10 mg comprimidos é a amlodipina (na forma de besilato).

Os outros ingredientes são fosfato de cálcio dibásico, estearato de magnésio, celulose microcristalina e carboximetilamido sódico.

A substância activa de Norvasc 5 mg cápsulas é a amlodipina (na forma de besilato).

A substância activa de Norvasc 10 mg cápsulas é a amlodipina (na forma de besilato).

Os outros ingredientes são celulose microcristalina, amido de milho e estearato de magnésio.

A cápsula contém:

- 5 mg: gelatina, quinolina amarela, óxido de ferro negro, dióxido de titânio.

- 10 mg: gelatina, óxido de ferro negro, óxido de ferro amarelo, dióxido de titânio.

A tinta de impressão das cápsulas contém: goma laca, óxido de ferro negro.

### Qual o aspecto de Norvasc e conteúdo da embalagem

Comprimidos 5 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "AML-5" e ranhura numa das faces e "Pfizer" na outra face.

Comprimidos 10 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "Pfizer" numa das faces e "AML-10" na outra face.

Comprimidos 5 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "AML-5" e ranhura numa das faces e sem gravação na outra face.

Comprimidos 10 mg: Branco a esbranquiçado, em forma de esmeralda, com a gravação "AML-10" numa das faces e sem gravação na outra face.

A ranhura do comprimido destina-se unicamente a facilitar a sua divisão, de modo a ajudar a deglutição, e não a divisão em doses iguais.

Norvasc de 5 mg comprimidos está disponível em embalagens com 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 98, 100, 300, 500 comprimidos e em blisters para dose unitária com 50x1 e 500x1 comprimidos.

Norvasc 10 mg comprimidos está disponível em blisters com 4, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60, 90, 98, 100, 300, e 500 comprimidos e em blisters para dose unitária com 50x1 e 500x1 comprimidos

Cápsulas 5 mg: Cápsulas brancas e amarelas com a impressão a preto de AML 5 numa das partes e Pfizer na outra parte.

Cápsulas 10 mg: Cápsulas cinzentas com a impressão a preto de AML 10 numa das partes e Pfizer na outra parte.

Norvasc 5 mg cápsulas está disponível em blisters com 14, 28, 30, 56, 90, 98 e 100 cápsulas e blisters para dose unitária com 28x1, 56x1 e 100x1 cápsulas

Norvasc 10 mg cápsulas está disponível em blisters com 14, 28, 30, 56, 90, 98 e 100 cápsulas e blisters para dose unitária com 30x1, 56x1 e 100x1 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Fabricantes**

Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH  
Heinrick-Mack-Strasse 35  
89257 Illertissen  
Alemanha

Teva Czech Industries s.r.o.  
Ostravská 29, č.p. 305  
Opava-Komárov, 747 70  
Répubblica Checa

Pfizer PGM, Zone Industrielle,  
29 route des Industries,  
37530 Pocé-sur-Cisse,  
França

**Este folheto foi aprovado pela última vez em {MM/YYYY}.**

[A ser completado nacionalmente]

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* do/da {Estado Membro/Agência}.

[A ser completado nacionalmente]