

Anexo I

Lista das denominações, forma(s) farmacêutica(s), dosagem(ns), via(s) de administração do(s) medicamento(s), do(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de introdução no mercado nos estados-membros

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien Austria	Plendil retard 2,5 mg - Filmtabletten	2,5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Áustria	AstraZeneca Österreich GmbH Schwarzenbergplatz 7 1037 Wien Austria	Plendil retard 5 mg - Filmtabletten	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Rue Egide van Ophemstraat 110, B-1180 Brussel Belgium	Plendil 5 mg Retard	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bélgica	NV AstraZeneca SA Rue Egide van Ophemstraat 110, B-1180 Brussel Belgium	Plendil 10 mg Retard	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Bulgária	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Плендил (Plendil)	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Croácia	AstraZeneca d.o.o. Radnička cesta 80 10 000 Zagreb Croatia	Plendil 5 mg tablete s produljenim oslobađanjem	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Croácia	AstraZeneca d.o.o. Radnička cesta 80 10 000 Zagreb Croatia	Plendil 10 mg tablete s produljenim oslobađanjem	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Chipre	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Chipre	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Chipre	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Checa	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	PLENDIL ER 5 mg	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Checa	AstraZeneca UK Limited 2 Kingdom Street London W2 6BD United Kingdom	PLENDIL ER 10 mg	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Köbenhavn S. Denmark	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Köbenhavn S. Denmark	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Dinamarca	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Köbenhavn S. Denmark	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Estónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Estónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Estónia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Itsehallintokuja 4 02600 Espoo Finland	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Itsehallintokuja 4 02600 Espoo Finland	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Finlândia	AstraZeneca Oy Itsehallintokuja 4 02600 Espoo Finland	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
França	AstraZeneca 1 place Renault 92844 Rueil-Malmaison Cedex France	FLODIL	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	Modip 2,5 mg	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	Modip 5 mg	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Alemanha	AstraZeneca GmbH 22876 Wedel Germany	Modip 10 mg	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Greece	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Greece	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Grécia	AstraZeneca S.A. Theotokopoulou & Astronafton str 151 25 Maroussi Greece	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. H-1113 Budapest Bocskai út 134-146 Hungary	Plendil 2,5 mg retard filmtabletta	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Hungria	AstraZeneca Kft. H-1113 Budapest, Bocskai út 134-146 Hungary	Plendil 5 mg retard filmtabletta	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Köbenhavn S. Denmark	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Köbenhavn S. Denmark	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Islândia	AstraZeneca A/S Arne Jacobsens Allé 13 2300 Köbenhavn S. Denmark	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd. 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Plendil 2.5mg Prolonged-release, Film-coated Tablets	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd. 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Plendil 5mg Prolonged-release, Film-coated Tablets	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Irlanda	AstraZeneca UK Ltd. 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Plendil 10mg Prolonged-release, Film-coated Tablets	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 Basiglio (MI) Italy	Plendil 5 mg compresse a rilascio prolungato	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Itália	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 Basiglio (MI) Italy	Plendil 10 mg compresse a rilascio prolungato	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 Basiglio (MI) Italy	Feloday 5 mg compresse a rilascio prolungato	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	AstraZeneca S.p.A Palazzo Volta Via F. Sforza 20080 Basiglio (MI) Italy	Feloday 10 mg compresse a rilascio prolungato	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	SIMESA S.p.A Palazzo Galileo Via F. Sforza 20080 Basiglio (MI) Italy	Prevex 5 mg compresse a rilascio prolungato	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Itália	SIMESA S.p.A Palazzo Galileo Via F. Sforza 20080 Basiglio (MI) Italy	Prevex 10 mg compresse a rilascio prolungato	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Letónia	AstraZeneca AB S-151 85, Södertälje Sweden	Plendil 5 mg ilgstošās darbības tabletes	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Letónia	AstraZeneca AB S-151 85, Södertälje Sweden	Plendil 10 mg ilgstošās darbības tabletes	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Lituânia	AstraZeneca AB S-151 85 Södertälje Sweden	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Rue Egide van Ophemstraat B-1180 Brussel Belgium	PLENDIL 5 mg Retard	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Luxemburgo	NV AstraZeneca SA Rue Egide van Ophemstraat B-1180 Brussel Belgium	PLENDIL 10 mg Retard	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Malta	AstraZeneca AB Gartunavagen, S-151 85 Sodertalje, Sweden	Plendil 5mg Prolonged- release, Film-coated Tablets	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Plendil 2.5	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Plendil 5	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Holanda	AstraZeneca BV Louis Pasteurlaan 5 2719 EE Zoetermeer The Netherlands	Plendil 10	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050, Etterstad 0601 Oslo Norway	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050, Etterstad 0601 Oslo Norway	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Noruega	AstraZeneca AS Postboks 6050, Etterstad 0601 Oslo Norway	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Polónia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Queluz de baixo 2730-097 Barcarena Portugal	Preslow	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Portugal	AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda. Rua Humberto Madeira, 7 Queluz de baixo 2730-097 Barcarena Portugal	Preslow	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Roménia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil 2.5 mg	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
República Eslovaca	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil 5 mg	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
República Eslovaca	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil 10 mg	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Espanha	AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A. C/Serrano Galvache 56 Edificio Roble 28033 Madrid Spain	Plendil 5 mg comprimidos de liberación prolongada	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Felodipin AstraZeneca	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Felodipin AstraZeneca	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Suécia	AstraZeneca AB S-151 85 Sodertalje Sweden	Felodipin AstraZeneca	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Estado-Membro UE/EEE	Titular da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de fantasia Nome	Dosagem	Forma farmacêutica	Via de administração
Reino Unido	AstraZeneca UK Ltd. 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Plendil	2.5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Ltd. 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Plendil	5 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral
Reino Unido	AstraZeneca UK Ltd. 600 Capability Green Luton LU1 3LU United Kingdom	Plendil	10 mg	Comprimido de libertação prolongada	Via oral

Anexo II

Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Plendil e nomes associados (ver Anexo I)

A felodipina é um bloqueador dos canais de cálcio (antagonista do cálcio) derivado da diidropiridina. Está indicado para o controlo da hipertensão e, em muitos países, também para o tratamento da angina de peito estável.

O Plendil foi originalmente aprovado para comercialização na Dinamarca, em 16 de março de 1987, como um comprimido de libertação imediata. Esta formulação esteve disponível até 1994, ainda que apenas na Austrália. Atualmente, o Plendil está disponível no mundo inteiro para administração por via oral como um comprimido de libertação prolongada (exceto no Japão, onde é comercializado um outro comprimido de libertação imediata). Na Europa, o comprimido de libertação prolongada foi aprovado pela primeira vez em dezembro de 1987, e começou por ser colocado no mercado na Dinamarca, em 1988. O comprimido de libertação prolongada está disponível em três dosagens: 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

O Plendil foi aprovado através de procedimentos nacionais nos seguintes países do Espaço Económico Europeu (EEE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia e Suécia.

Foram concluídos três procedimentos europeus, que levaram à redação acordada no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 Artigo 45.º do *Workshare* (grupo de trabalho partilhado) de Pediatria, finalizado em 15 de outubro de 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, RPS (1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2009), finalizado em 20 de outubro de 2011 com o *Core Safety Profile* (CSP / *Perfil de Segurança Central*) acordado.
- SK/H/PSUR/0006/002, RPS (1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012), finalizado em 4 de dezembro de 2013 e no qual não foram propostas quaisquer alterações na Informação do Medicamento.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Plendil e nomes associados, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento, solicitada pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMDh). A Comissão Europeia notificou o secretariado da Agência Europeia de Medicamentos/Comité dos Medicamentos para Uso Humano (EMA/CHMP) de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizá-las em toda a UE. Em 14 de outubro de 2013, foi realizada uma reunião pré-consulta entre a EMA e o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções do RCM dos medicamentos com divergências.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O Plendil está indicado para:

- hipertensão;

- angina de peito estável.

A redação para hipertensão divergia em todos os EM da UE. O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de ter «Hipertensão» como a redação para esta indicação.

Para a indicação «angina de peito estável», existiam diversas divergências. Os diferentes EM tinham «angina de peito estável e angina vasospástica (variante de angina de Prinzmetal)», «profilaxia da angina de peito (formas estável e vasospástica)», «angina de peito» e «angina de peito estável de esforço»; o Plendil pode ser administrado em monoterapia ou em associação com um bloqueador beta. O Plendil pode também ser utilizado no tratamento da angina vasospástica (angina de Prinzmetal)». O titular da AIM propôs não incluir a indicação angina vasospástica no RCM harmonizado. O CHMP solicitou ao titular da AIM que discutisse adicionalmente a totalidade dos dados disponíveis sobre a felodipina e os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da diidropiridina para fundamentar a indicação de angina vasospástica, dado que, atualmente, os bloqueadores dos canais de cálcio estão numa posição destacada para esta indicação. Os resultados dos estudos realizados sobre a felodipina na angina vasospástica demonstram um efeito na patologia, considerando as melhorias a nível dos sintomas da angina e a redução ou o desaparecimento das elevações transitórias do segmento ST em hiperventilação ou provocação por ergonovina sistémica. Contudo, fora dos ensaios referidos, não foram encontradas publicações significativas, o que limita o total do material notificado sobre o uso da felodipina na angina vasospástica a cerca de 30 doentes. O total das experiências publicadas sobre a felodipina na angina de peito vasospástica e as informações de segurança acumuladas são demasiado limitados para definir um perfil benefício-risco sólido. Os dados sobre a eficácia e segurança da felodipina especificamente nesta indicação são muito raros, e o titular da AIM não abordou a possibilidade de extrapolação dos resultados obtidos com outras diidropiridinas nesta indicação.

Consequentemente, o CHMP concorda com o titular da AIM que, apesar de a indicação angina vasospástica ser uma patologia na qual as diretrizes clínicas atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam os bloqueadores dos canais de cálcio, como a felodipina, como tratamento de primeira linha, não é possível justificar uma indicação para angina de peito vasospástica.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

A secção 4.2 divergia nos EM. As divergências deviam-se a diferenças a nível da indicação, recomendação da dose diária máxima e titulação descendente. Existiam também discrepâncias no caso das recomendações para os grupos de população especial, nomeadamente população idosa e pediátrica, com insuficiência renal e hepática e administração com/sem alimentos.

O CHMP aprova a proposta do titular da AIM de adoção do texto do CPS como o texto harmonizado, eliminando o texto que não está presente no documento referido.

Secção 4.3 – Contraindicações

Existiam divergências na secção 4.3 do RCM.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que comentasse as seguintes contra-indicações: AVC nos últimos 6 meses, Cardiomiopatia hipertrófica, Bloqueio auriculoventricular de grau 2 e 3, Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min, creatinina > 1,8 mg/dl), Insuficiência hepática grave/cirrose hepática, Mulheres a amamentarem/lactentes amamentados e tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

O CHMP aceitou a proposta do titular da AIM de adotar as contra-indicações - gravidez; Hipersensibilidade à felodipina ou «a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1»; insuficiência cardíaca descompensada, ao invés de insuficiência cardíaca não compensada, como anteriormente; enfarte agudo do miocárdio; angina de peito instável; obstrução valvular cardíaca hemodinamicamente significativa e obstrução dinâmica do fluxo cardíaco - como o texto harmonizado.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Existiam divergências na secção 4.4 do RCM. Em alguns EM, faltava texto do CSP, e noutros EM, o texto era diferente.

Considerando que a dilatação gengival é uma reação adversa conhecida ao tratamento com a felodipina e é passível de prevenção por meio de uma boa higiene oral, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de incluir a advertência «foi notificada uma dilatação gengival ligeira em doentes com gengivite/periodontite acentuada» na secção 4.4 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

O uso em associação com inibidores ou indutores potentes do CYP3A4 é abordado de forma mais adequada nas secções 4.5 e 5.2 da proposta do titular da AIM para um RCM harmonizado da UE para o Plendil. Por conseguinte, o CHMP considera que é necessário incluir o seguinte texto na secção 4.4, incluindo uma referência à secção 4.5:

«A administração concomitante de fármacos que induzem ou inibem fortemente as enzimas CYP3A4 resulta em níveis plasmáticos de felodipina fortemente diminuídos ou aumentados, respetivamente. Por conseguinte, tais associações devem ser evitadas (ver secção 4.5).»

Além disso, deve também ser incluída uma advertência de que «A eficácia e segurança da felodipina no tratamento de emergências de hipertensão não foram estudadas», dada a ausência de evidências do uso da felodipina em emergências de hipertensão, e de forma a estar em consonância com a informação do medicamento da amlodipina, os Relatores consideram ser necessário incluir a advertência, como proposto na LdQP.

Por último, o CHMP solicitou ao titular da AIM que adicionasse uma advertência relativa ao óleo de rícino. As informações referentes ao óleo de rícino são fornecidas na secção 2 e na secção 6 do texto proposto do RCM harmonizado, e o titular da AIM considera que o óleo de rícino é um excipiente dos comprimidos de Plendil numa quantidade demasiado pequena para ter quaisquer efeitos, exceto a possível hipersensibilidade, e a hipersensibilidade a qualquer componente do medicamento constitui uma contra-indicação. O titular da AIM concordou e incluiu que «O Plendil contém óleo de rícino, que pode causar distúrbios no estômago e diarreia».

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

No caso da secção 4.5, o titular da AIM propôs utilizar o texto do CSP, com uma adição e uma eliminação, de acordo com a CDS (*Core Data Sheet* - Folha de Dados Central). Havia divergências na redação desta secção nos RCM da UE. O CHMP pediu ao titular da AIM que incluísse afirmações relativas às interações que levam ao aumento da concentração plasmática da felodipina e às interações que levam à diminuição da concentração plasmática da felodipina. Estas alterações foram acordadas em conformidade.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

A redação na secção 4.6 apresentava divergências.

O titular da AIM forneceu ao CHMP a justificação do motivo pelo qual a afirmação «Os estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram efeitos de fetotoxicidade» não deve fazer parte do RCM harmonizado da UE para o Plendil. Os achados dos estudos de reprodução não demonstram evidências de fototoxicidade direta. O titular da AIM considera que os achados ao nível do desenvolvimento fetal em coelhos e as consequências do parto prolongado em ratos se devem à ação farmacológica da felodipina. O titular da AIM concordou em incluir «*Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina.*»

Gravidez

Relativamente à frase *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»*, a vigilância de segurança do titular da AIM para o Plendil não identificou os efeitos adversos relacionados com a fertilidade ou a gravidez como sendo excessivos ou aumentados. Além disso, nas semanas iniciais da gravidez, o embrião é alimentado pelo saco gestacional e, por conseguinte, não é exposto à felodipina tomada pela mãe. O reconhecimento subjetivo de gravidez costuma ocorrer no final deste período. Prevê-se que a doente tenha sido informada da necessidade de consultar um médico nessa situação, e que todos os aspetos das terapêuticas sejam considerados, incluindo as ações a serem tomadas relativamente à descontinuação do tratamento com a felodipina. O CHMP aprovou a posição do titular da AIM de não incluir a afirmação *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»* na secção 4.6 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

A redação final acordada é a seguinte: *«A felodipina não deve ser administrada durante a gravidez. Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina»*.

Aleitamento

A proposta inicial do titular da AIM para a redação harmonizada da UE na amamentação foi *«A felodipina é detetada no leite materno. No entanto, quando administrada em doses terapêuticas a mães a amamentar, não é provável que afete o lactente»*. O CHMP pediu ao titular da AIM que consubstanciasse adicionalmente esta frase ou, no caso de indisponibilidade dos dados, acrescentasse que a amamentação durante o tratamento com a felodipina não é recomendada, considerando a falta de dados. O titular da AIM alterou a redação do texto em conformidade com os pedidos do CHMP: *«A felodipina foi detetada no leite materno, e devido à insuficiência de dados quanto ao potencial efeito no lactente, o tratamento não é recomendado durante a amamentação»*.

Fertilidade

Acordou-se a seguinte redação:

Não existem disponíveis dados sobre os efeitos da felodipina na fertilidade. Num estudo não clínico sobre a reprodução em ratos (ver secção 5.3), observaram-se efeitos no desenvolvimento fetal, mas nenhum efeito na fertilidade em doses próximas das doses terapêuticas.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP propôs um texto alternativo em consonância com o RCM harmonizado da amlodipina para esta secção: *«Os efeitos de felodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomarem felodipina sofrerem de dores de cabeça, náuseas, tonturas ou fadiga, a capacidade de reação pode ser afetada e diminuída. Recomenda-se precaução, sobretudo no início do tratamento.»*

O titular da AIM concordou com a redação acima proposta.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Verificavam-se divergências na redação na secção 4.8. A proposta para o RCM harmonizado da UE baseia-se no CPS de 2011 e na CDS de outubro de 2012. As alterações dizem respeito à eliminação de texto desnecessário e ultrapassado, ao formato em tabela e à adição de Hipotensão como reação adversa medicamentosa (RAM).

O titular da AIM justificou a eliminação das RAM com base nas técnicas empíricas bayesianas de extração de dados para calcular as pontuações de desproporcionalidade a partir da base de dados global de segurança do titular da AIM. Este método gera a EBGGM (*Empirical Bayesian Geometric*

Mean – média geométrica empírica bayesiana) com um intervalo de confiança de 90 % (EB05 a EB95). O titular da AIM considerou um EB05 >1,8 um sinal possível, ou seja, o acontecimento é notificado como desproporcional, frequentemente em associação com esse fármaco. Foram também realizadas procuras na base de dados AERS (*Adverse Event Reporting System* – Sistema de Notificação de Acontecimentos Adversos) da FDA dos EUA e na base de dados Vigibase da OMS. Globalmente, o CHMP considerou aceitável a declaração de fundamentos para não incluir os acontecimentos adversos incluídos em um ou poucos textos nacionais.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de uma nova redação menos extensa da secção 4.9 do CSP, e com a sua implementação como texto harmonizado nos EM da UE. O CHMP solicitou que o titular da AIM adicionasse informações sobre quando deveria ser realizada uma lavagem gástrica.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP solicitou que o titular da AIM encurtasse o texto relacionado com as propriedades farmacodinâmicas, porque incluía partes com relevância clínica limitada ou não consideradas justificadas pelas evidências clínicas. O titular da AIM concordou em retirar as partes sugeridas pelo CHMP.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

A redação na secção 5.2 divergia entre os EM. Em alguns EM, faltava texto sobre a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. O CHMP aprovou o parecer do titular da AIM quanto à adoção do texto da CDS com algumas modificações, dado que abrange as propriedades farmacocinéticas da felodipina.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O titular da AIM propôs utilizar a secção 5.3 da CDS para a secção pré-clínica do RCM harmonizado da UE para a felodipina, dado que o texto se baseia em atual nomenclatura não clínica. O CHMP solicitou a adição de frases adicionais. O titular da AIM incluiu as informações relativamente aos dados pré-clínicos e a adição subsequente de texto para declarar que não pode ser afirmado com certeza que os efeitos farmacológicos não sejam relevantes para o ser humano.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados dos documentos da Informação do Medicamento relativos ao Plendil e nomes associados.

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 da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Plendil e nomes associados (ver Anexo I).

Anexo II

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos da
Autorização de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

Resumo da avaliação científica do Plendil e nomes associados (ver Anexo I)

A felodipina é um bloqueador dos canais de cálcio (antagonista do cálcio) derivado da diidropiridina. Está indicado para o controlo da hipertensão e, em muitos países, também para o tratamento da angina de peito estável.

O Plendil foi originalmente aprovado para comercialização na Dinamarca, em 16 de março de 1987, como um comprimido de libertação imediata. Esta formulação esteve disponível até 1994, ainda que apenas na Austrália. Atualmente, o Plendil está disponível no mundo inteiro para administração por via oral como um comprimido de libertação prolongada (exceto no Japão, onde é comercializado um outro comprimido de libertação imediata). Na Europa, o comprimido de libertação prolongada foi aprovado pela primeira vez em dezembro de 1987, e começou por ser colocado no mercado na Dinamarca, em 1988. O comprimido de libertação prolongada está disponível em três dosagens: 2,5 mg, 5 mg e 10 mg.

O Plendil foi aprovado através de procedimentos nacionais nos seguintes países do Espaço Económico Europeu (EEE): Alemanha, Áustria, Bélgica, Bulgária, Chipre, Croácia, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Estónia, Finlândia, França, Grécia, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Noruega, Países Baixos, Polónia, Portugal, Reino Unido, República Checa, Roménia e Suécia.

Foram concluídos três procedimentos europeus, que levaram à redação acordada no Resumo das Características do Medicamento (RCM) do Plendil:

- UK/W/002/pdWS/001 Artigo 45.º do *Workshare* (grupo de trabalho partilhado) de Pediatria, finalizado em 15 de outubro de 2009.
- SK/H/PSUR/0006/001, RPS (1 de janeiro de 2007 a 31 de dezembro de 2009), finalizado em 20 de outubro de 2011 com o *Core Safety Profile* (CSP / *Perfil de Segurança Central*) acordado.
- SK/H/PSUR/0006/002, RPS (1 de janeiro de 2010 a 31 de dezembro de 2012), finalizado em 4 de dezembro de 2013 e no qual não foram propostas quaisquer alterações na Informação do Medicamento.

Devido a decisões nacionais divergentes dos Estados-Membros (EM) relativas à autorização do Plendil e nomes associados, estes medicamentos foram incluídos na lista de medicamentos para harmonização do Resumo das Características do Medicamento, solicitada pelo Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado - medicamentos para uso humano (CMDh). A Comissão Europeia notificou o secretariado da Agência Europeia de Medicamentos/Comité dos Medicamentos para Uso Humano (EMA/CHMP) de um procedimento oficial de consulta nos termos do artigo 30.º da Diretiva 2001/83/CE, de forma a resolver as divergências entre as informações dos medicamentos (IM) autorizadas a nível nacional relativamente aos medicamentos supraindicados e, assim, harmonizá-las em toda a UE. Em 14 de outubro de 2013, foi realizada uma reunião pré-consulta entre a EMA e o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O CHMP enviou uma lista de perguntas ao titular da AIM, indicando as secções do RCM dos medicamentos com divergências.

Segue-se um resumo dos principais pontos abordados para a harmonização das diferentes secções do RCM.

Secção 4.1 – Indicações terapêuticas

O Plendil está indicado para:

- hipertensão;

- angina de peito estável.

A redação para hipertensão divergia em todos os EM da UE. O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de ter «Hipertensão» como a redação para esta indicação.

Para a indicação «angina de peito estável», existiam diversas divergências. Os diferentes EM tinham «angina de peito estável e angina vasospástica (variante de angina de Prinzmetal)», «profilaxia da angina de peito (formas estável e vasospástica)», «angina de peito» e «angina de peito estável de esforço»; o Plendil pode ser administrado em monoterapia ou em associação com um bloqueador beta. O Plendil pode também ser utilizado no tratamento da angina vasospástica (angina de Prinzmetal)». O titular da AIM propôs não incluir a indicação angina vasospástica no RCM harmonizado. O CHMP solicitou ao titular da AIM que discutisse adicionalmente a totalidade dos dados disponíveis sobre a felodipina e os bloqueadores dos canais de cálcio derivados da dihidropiridina para fundamentar a indicação de angina vasospástica, dado que, atualmente, os bloqueadores dos canais de cálcio estão numa posição destacada para esta indicação. Os resultados dos estudos realizados sobre a felodipina na angina vasospástica demonstram um efeito na patologia, considerando as melhorias a nível dos sintomas da angina e a redução ou o desaparecimento das elevações transitórias do segmento ST em hiperventilação ou provocação por ergonovina sistémica. Contudo, fora dos ensaios referidos, não foram encontradas publicações significativas, o que limita o total do material notificado sobre o uso da felodipina na angina vasospástica a cerca de 30 doentes. O total das experiências publicadas sobre a felodipina na angina de peito vasospástica e as informações de segurança acumuladas são demasiado limitados para definir um perfil benefício-risco sólido. Os dados sobre a eficácia e segurança da felodipina especificamente nesta indicação são muito raros, e o titular da AIM não abordou a possibilidade de extrapolação dos resultados obtidos com outras dihidropiridinas nesta indicação.

Consequentemente, o CHMP concorda com o titular da AIM que, apesar de a indicação angina vasospástica ser uma patologia na qual as diretrizes clínicas atuais da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam os bloqueadores dos canais de cálcio, como a felodipina, como tratamento de primeira linha, não é possível justificar uma indicação para angina de peito vasospástica.

Secção 4.2 – Posologia e modo de administração

A secção 4.2 divergia nos EM. As divergências deviam-se a diferenças a nível da indicação, recomendação da dose diária máxima e titulação descendente. Existiam também discrepâncias no caso das recomendações para os grupos de população especial, nomeadamente população idosa e pediátrica, com insuficiência renal e hepática e administração com/sem alimentos.

O CHMP aprova a proposta do titular da AIM de adoção do texto do CPS como o texto harmonizado, eliminando o texto que não está presente no documento referido.

Secção 4.3 – Contraindicações

Existiam divergências na secção 4.3 do RCM.

O CHMP solicitou ao titular da AIM que comentasse as seguintes contra-indicações: AVC nos últimos 6 meses, Cardiomiopatia hipertrófica, Bloqueio auriculoventricular de grau 2 e 3, Insuficiência renal grave (TFG < 30 ml/min, creatinina > 1,8 mg/dl), Insuficiência hepática grave/cirrose hepática, Mulheres a amamentarem/lactentes amamentados e tratamento com bloqueadores dos canais de cálcio.

O CHMP aceitou a proposta do titular da AIM de adotar as contra-indicações - gravidez; Hipersensibilidade à felodipina ou «a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1»; insuficiência cardíaca descompensada, ao invés de insuficiência cardíaca não compensada, como anteriormente; enfarte agudo do miocárdio; angina de peito instável; obstrução valvular cardíaca hemodinamicamente significativa e obstrução dinâmica do fluxo cardíaco - como o texto harmonizado.

Secção 4.4 – Advertências e precauções especiais de utilização

Existiam divergências na secção 4.4 do RCM. Em alguns EM, faltava texto do CSP, e noutros EM, o texto era diferente.

Considerando que a dilatação gengival é uma reação adversa conhecida ao tratamento com a felodipina e é passível de prevenção por meio de uma boa higiene oral, o CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de incluir a advertência «foi notificada uma dilatação gengival ligeira em doentes com gengivite/periodontite acentuada» na secção 4.4 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

O uso em associação com inibidores ou indutores potentes do CYP3A4 é abordado de forma mais adequada nas secções 4.5 e 5.2 da proposta do titular da AIM para um RCM harmonizado da UE para o Plendil. Por conseguinte, o CHMP considera que é necessário incluir o seguinte texto na secção 4.4, incluindo uma referência à secção 4.5:

«A administração concomitante de fármacos que induzem ou inibem fortemente as enzimas CYP3A4 resulta em níveis plasmáticos de felodipina fortemente diminuídos ou aumentados, respetivamente. Por conseguinte, tais associações devem ser evitadas (ver secção 4.5).»

Além disso, deve também ser incluída uma advertência de que «A eficácia e segurança da felodipina no tratamento de emergências de hipertensão não foram estudadas», dada a ausência de evidências do uso da felodipina em emergências de hipertensão, e de forma a estar em consonância com a informação do medicamento da amlodipina, os Relatores consideram ser necessário incluir a advertência, como proposto na LdQP.

Por último, o CHMP solicitou ao titular da AIM que adicionasse uma advertência relativa ao óleo de rícino. As informações referentes ao óleo de rícino são fornecidas na secção 2 e na secção 6 do texto proposto do RCM harmonizado, e o titular da AIM considera que o óleo de rícino é um excipiente dos comprimidos de Plendil numa quantidade demasiado pequena para ter quaisquer efeitos, exceto a possível hipersensibilidade, e a hipersensibilidade a qualquer componente do medicamento constitui uma contra-indicação. O titular da AIM concordou e incluiu que «O Plendil contém óleo de rícino, que pode causar distúrbios no estômago e diarreia».

Secção 4.5 – Interações medicamentosas e outras formas de interação

No caso da secção 4.5, o titular da AIM propôs utilizar o texto do CSP, com uma adição e uma eliminação, de acordo com a CDS (*Core Data Sheet* - Folha de Dados Central). Havia divergências na redação desta secção nos RCM da UE. O CHMP pediu ao titular da AIM que incluísse afirmações relativas às interações que levam ao aumento da concentração plasmática da felodipina e às interações que levam à diminuição da concentração plasmática da felodipina. Estas alterações foram acordadas em conformidade.

Secção 4.6 – Fertilidade, gravidez e aleitamento

A redação na secção 4.6 apresentava divergências.

O titular da AIM forneceu ao CHMP a justificação do motivo pelo qual a afirmação «Os estudos de toxicidade reprodutiva demonstraram efeitos de fetotoxicidade» não deve fazer parte do RCM harmonizado da UE para o Plendil. Os achados dos estudos de reprodução não demonstram evidências de fototoxicidade direta. O titular da AIM considera que os achados ao nível do desenvolvimento fetal em coelhos e as consequências do parto prolongado em ratos se devem à ação farmacológica da felodipina. O titular da AIM concordou em incluir «*Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina.*»

Gravidez

Relativamente à frase *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»*, a vigilância de segurança do titular da AIM para o Plendil não identificou os efeitos adversos relacionados com a fertilidade ou a gravidez como sendo excessivos ou aumentados. Além disso, nas semanas iniciais da gravidez, o embrião é alimentado pelo saco gestacional e, por conseguinte, não é exposto à felodipina tomada pela mãe. O reconhecimento subjetivo de gravidez costuma ocorrer no final deste período. Prevê-se que a doente tenha sido informada da necessidade de consultar um médico nessa situação, e que todos os aspetos das terapêuticas sejam considerados, incluindo as ações a serem tomadas relativamente à descontinuação do tratamento com a felodipina. O CHMP aprovou a posição do titular da AIM de não incluir a afirmação *«É necessário excluir a possibilidade de gravidez antes do início do tratamento com felodipina/ devem ser tomadas medidas contraceptivas adequadas para evitar a ocorrência de gravidez»* na secção 4.6 do RCM harmonizado da UE para o Plendil.

A redação final acordada é a seguinte: *«A felodipina não deve ser administrada durante a gravidez. Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva, observaram-se efeitos ao nível do desenvolvimento fetal, que são considerados como sendo causados pela ação farmacológica da felodipina»*.

Aleitamento

A proposta inicial do titular da AIM para a redação harmonizada da UE na amamentação foi *«A felodipina é detetada no leite materno. No entanto, quando administrada em doses terapêuticas a mães a amamentar, não é provável que afete o lactente»*. O CHMP pediu ao titular da AIM que consubstanciasse adicionalmente esta frase ou, no caso de indisponibilidade dos dados, acrescentasse que a amamentação durante o tratamento com a felodipina não é recomendada, considerando a falta de dados. O titular da AIM alterou a redação do texto em conformidade com os pedidos do CHMP: *«A felodipina foi detetada no leite materno, e devido à insuficiência de dados quanto ao potencial efeito no lactente, o tratamento não é recomendado durante a amamentação»*.

Fertilidade

Acordou-se a seguinte redação:

Não existem disponíveis dados sobre os efeitos da felodipina na fertilidade. Num estudo não clínico sobre a reprodução em ratos (ver secção 5.3), observaram-se efeitos no desenvolvimento fetal, mas nenhum efeito na fertilidade em doses próximas das doses terapêuticas.

Secção 4.7 – Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O CHMP propôs um texto alternativo em consonância com o RCM harmonizado da amlodipina para esta secção: *«Os efeitos de felodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomarem felodipina sofrerem de dores de cabeça, náuseas, tonturas ou fadiga, a capacidade de reação pode ser afetada e diminuída. Recomenda-se precaução, sobretudo no início do tratamento.»*

O titular da AIM concordou com a redação acima proposta.

Secção 4.8 – Efeitos indesejáveis

Verificavam-se divergências na redação na secção 4.8. A proposta para o RCM harmonizado da UE baseia-se no CPS de 2011 e na CDS de outubro de 2012. As alterações dizem respeito à eliminação de texto desnecessário e ultrapassado, ao formato em tabela e à adição de Hipotensão como reação adversa medicamentosa (RAM).

O titular da AIM justificou a eliminação das RAM com base nas técnicas empíricas bayesianas de extração de dados para calcular as pontuações de desproporcionalidade a partir da base de dados global de segurança do titular da AIM. Este método gera a EBG (Empirical Bayesian Geometric

Mean – média geométrica empírica bayesiana) com um intervalo de confiança de 90 % (EB05 a EB95). O titular da AIM considerou um EB05 >1,8 um sinal possível, ou seja, o acontecimento é notificado como desproporcional, frequentemente em associação com esse fármaco. Foram também realizadas procuras na base de dados AERS (*Adverse Event Reporting System* – Sistema de Notificação de Acontecimentos Adversos) da FDA dos EUA e na base de dados Vigibase da OMS. Globalmente, o CHMP considerou aceitável a declaração de fundamentos para não incluir os acontecimentos adversos incluídos em um ou poucos textos nacionais.

Secção 4.9 – Sobredosagem

O CHMP aprovou a proposta do titular da AIM de uma nova redação menos extensa da secção 4.9 do CSP, e com a sua implementação como texto harmonizado nos EM da UE. O CHMP solicitou que o titular da AIM adicionasse informações sobre quando deveria ser realizada uma lavagem gástrica.

Secção 5.1 – Propriedades farmacodinâmicas

O CHMP solicitou que o titular da AIM encurtasse o texto relacionado com as propriedades farmacodinâmicas, porque incluía partes com relevância clínica limitada ou não consideradas justificadas pelas evidências clínicas. O titular da AIM concordou em retirar as partes sugeridas pelo CHMP.

Secção 5.2 – Propriedades farmacocinéticas

A redação na secção 5.2 divergia entre os EM. Em alguns EM, faltava texto sobre a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. O CHMP aprovou o parecer do titular da AIM quanto à adoção do texto da CDS com algumas modificações, dado que abrange as propriedades farmacocinéticas da felodipina.

Secção 5.3 – Dados de segurança pré-clínica

O titular da AIM propôs utilizar a secção 5.3 da CDS para a secção pré-clínica do RCM harmonizado da UE para a felodipina, dado que o texto se baseia em atual nomenclatura não clínica. O CHMP solicitou a adição de frases adicionais. O titular da AIM incluiu as informações relativamente aos dados pré-clínicos e a adição subsequente de texto para declarar que não pode ser afirmado com certeza que os efeitos farmacológicos não sejam relevantes para o ser humano.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Em conclusão, com base na avaliação da proposta e das respostas do titular da AIM, bem como nas discussões em sede do Comité, o CHMP adotou conjuntos harmonizados dos documentos da Informação do Medicamento relativos ao Plendil e nomes associados.

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 da Autorização de Introdução no Mercado foram avaliados com base na documentação apresentada e na discussão científica em sede do Comité,

o CHMP recomendou a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para as quais o Resumo das Características do Medicamento, a Rotulagem e o Folheto Informativo se encontram estabelecidos no Anexo III para o Plendil e nomes associados (ver Anexo I).

ANEXO III

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

Nota:

Estes Resumo das Características do Medicamento, Rotulagem e Folheto Informativo são o resultado do procedimento de arbitragem a que esta decisão da Comissão se refere.

A informação sobre o produto pode ser subsequentemente adaptada pelas autoridades competentes dos Estados Membro, em ligação com o Estado Membro de Referência, se aplicável, de acordo com o estabelecido no Capítulo 4 do Título III da Directiva 2001/83/EC.

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos de libertação prolongada
Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos de libertação prolongada
Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos de libertação prolongada

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 2,5 mg de felodipina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 28 mg de lactose e 2,5 mg de óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.

Cada comprimido contém 5 mg de felodipina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 28 mg de lactose e 5 mg de óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40.

Cada comprimido contém 10 mg de felodipina.

Excipientes com efeito conhecido:

Cada comprimido contém 28 mg de lactose e 10 mg de óleo de rícino hidrogenado polioxilo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

O comprimido é amarelo, circular, biconvexo, com a gravação A/FL numa das faces e 2.5 na outra face, com um diâmetro de 8,5 mm.

O comprimido é cor de rosa, circular, biconvexo, com a gravação A/Fm numa das faces e 5 na outra face, com um diâmetro de 9 mm.

O comprimido é castanho avermelhado, circular, biconvexo, com a gravação A/FE numa das faces e 10 na outra face, com um diâmetro de 9 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Hipertensão

Angina de peito estável

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Hipertensão

A dose deve ser ajustada individualmente. O tratamento pode ser iniciado com 5 mg uma vez por dia. Dependendo da resposta do doente, a dose pode ser reduzida para 2,5 mg ou aumentada para 10 mg

por dia, conforme aplicável. Se necessário, pode ser adicionado outro agente anti-hipertensor. A dose de manutenção padrão é de 5 mg, uma vez por dia.

Angina de peito

A dose deve ser ajustada individualmente. O tratamento deve ser iniciado com 5 mg uma vez por dia e, se necessário, aumentado para 10 mg uma vez por dia.

População idosa

Deve considerar-se o tratamento inicial com a dose mais baixa disponível.

Compromisso renal

Não é necessário efetuar ajuste de dose em doentes com compromisso da função renal.

Compromisso hepático

Os doentes com compromisso da função hepática podem ter concentrações plasmáticas elevadas de felodipina e podem responder a doses mais baixas (ver secção 4.4).

População pediátrica

A experiência de ensaios clínicos na utilização de felodipina em doentes pediátricos hipertensos é limitada (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Os comprimidos devem ser administrados de manhã e devem ser engolidos com água. De modo a manter as propriedades de libertação prolongada, os comprimidos não podem ser divididos, esmagados ou mastigados. Os comprimidos podem ser administrados sem alimentos ou após uma refeição ligeira com baixo teor em gorduras ou hidratos de carbono.

4.3 Contraindicações

- Gravidez
- Hipersensibilidade à felodipina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Insuficiência cardíaca descompensada
- Enfarte agudo do miocárdio
- Angina de peito instável
- Obstrução valvular cardíaca hemodinamicamente significativa
- Obstrução dinâmica do fluxo cardíaco

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A eficácia e segurança da felodipina no tratamento de emergências por hipertensão não foram estudadas.

A felodipina pode causar hipotensão significativa com taquicardia subsequente. Tal, pode provocar isquémia do miocárdio em doentes suscetíveis.

A felodipina é eliminada pelo fígado. Consequentemente, podem ser esperadas concentrações terapêuticas e respostas mais elevadas em doentes com função hepática claramente reduzida (ver secção 4.2).

A administração concomitante de fármacos que induzem ou inibem fortemente as enzimas do CYP3A4 resulta numa extensa diminuição ou aumento dos níveis plasmáticos da felodipina, respetivamente. Desta forma, tais combinações devem ser evitadas (ver secção 4.5).

Plendil contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Plendil contém óleo de rícino, o que pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

Em doentes com gengivite/periodontite acentuada foi notificada hiperplasia gengival ligeira. A hiperplasia pode ser evitada ou revertida através de higiene oral cuidada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A felodipina é metabolizada no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4). A administração concomitante de substâncias que interferem com o sistema enzimático do CYP3A4 pode afetar as concentrações plasmáticas da felodipina.

Interações enzimáticas

As substâncias indutoras enzimáticas e inibidoras enzimáticas da isoenzima 3A4 do citocromo P450 podem influenciar o nível plasmático da felodipina.

Interações que induzem o aumento da concentração plasmática da felodipina

Os inibidores enzimáticos do CYP3A4 demonstraram causar um aumento das concentrações plasmáticas da felodipina. A $C_{máx}$ e AUC da felodipina aumentaram 8 vezes e 6 vezes, respetivamente, quando a felodipina foi administrada concomitantemente com o itraconazol, um inibidor potente do CYP3A4. Quando a felodipina e a eritromicina foram administradas concomitantemente, a $C_{máx}$ e AUC da felodipina aumentaram cerca de 2,5 vezes. A cimetidina aumentou a $C_{máx}$ e AUC da felodipina em aproximadamente 55%. A combinação com inibidores potentes do CYP3A4 deve ser evitada.

Caso ocorram acontecimentos adversos clinicamente significativos devido a uma exposição elevada à felodipina, quando associada a inibidores potentes do CYP3A4, deve considerar-se o ajuste da dose de felodipina e/ou descontinuação do inibidor do CYP3A4.

Exemplos:

- Cimetidina
- Eritromicina
- Itraconazol
- Cetoconazol
- Anti-VIH/inibidores da protease (p.ex. ritonavir)
- Alguns flavonoides presentes no sumo de toranja

Os comprimidos de felodipina não devem ser tomados juntamente com sumo de toranja.

Interações que induzem a diminuição da concentração plasmática da felodipina

Os indutores enzimáticos do sistema do citocromo P450 3A4 demonstraram causar um decréscimo nas concentrações plasmáticas da felodipina. Quando a felodipina foi administrada concomitantemente com carbamazepina, fenitoína ou fenobarbital, a $C_{máx}$ e AUC da felodipina foram reduzidas em 82% e 96%, respetivamente. A combinação com indutores potentes do CYP3A4 deve ser evitada.

Em caso de falta de eficácia, devido à diminuição de exposição à felodipina, quando associada a indutores potentes do CYP3A4, deve considerar-se o ajuste da dose de felodipina e/ou descontinuação do indutor do CYP3A4.

Exemplos:

- Fenitoína
- Carbamazepina
- Rifampicina
- Barbitúricos
- Efavirenz

- Nevirapina
- *Hypericum perforatum* (erva de São João)

Interações adicionais

Tacrolímus: A felodipina pode aumentar a concentração de tacrolímus. Quando administrados concomitantemente, a concentração sérica de tacrolímus deverá ser monitorizada e poderá ser necessário proceder ao ajuste da dose de tacrolímus.

Ciclosporina: A felodipina não afeta as concentrações plasmáticas da ciclosporina.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A felodipina não deve ser administrada durante a gravidez. Em estudos não clínicos de toxicidade reprodutiva surgiram efeitos no desenvolvimento fetal, os quais se considerou deverem-se à ação farmacológica da felodipina.

Amamentação

A felodipina foi detetada no leite materno e, devido à existência de dados insuficientes relativos ao potencial efeito na criança, não se recomenda o tratamento durante a amamentação.

Fertilidade

Não existem dados sobre os efeitos da felodipina na fertilidade do doente. Num estudo não clínico de reprodução no rato (ver secção 5.3), verificaram-se efeitos no desenvolvimento fetal mas não se verificou efeito na fertilidade em doses aproximadas das doses terapêuticas.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da felodipina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos ou moderados. Se os doentes a tomar felodipina sofrerem de cefaleia, náuseas, tonturas ou fadiga, a capacidade de reação pode estar comprometida. Recomenda-se precaução, especialmente no início do tratamento.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A felodipina pode provocar afrontamentos, cefaleia, palpitações, tonturas e fadiga. A maioria destas reações adversas são dose-dependente e surgem no início do tratamento ou após um aumento da dose. Caso ocorram estas reações adversas, são geralmente transitórias e diminuem no decurso do tempo.

Os doentes tratados com felodipina podem apresentar tumefação do tornozelo dose-dependente. Isto resulta de uma vasodilatação pré-capilar e não está relacionada com uma retenção de líquidos generalizada.

Em doentes com gengivite/periodontite acentuada foi notificada hiperplasia gengival ligeira. A hiperplasia pode ser evitada ou revertida através de higiene oral cuidada.

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas a seguir listadas, foram identificadas em ensaios clínicos e na vigilância pós-comercialização.

São utilizadas as seguintes definições de frequências:

Muito frequentes $\geq 1/10$

Frequentes $\geq 1/100$, $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raros $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muito raros $< 1/10.000$

Tabela 1 Efeitos indesejáveis

Classes de sistema de órgãos	Frequência	Reação adversa
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	Frequentes Pouco frequentes	Cefaleia Tontura, parestesia
<i>Cardiopatias</i>	Pouco frequentes	Taquicardia, palpitações
<i>Vasculopatias</i>	Frequentes Pouco frequentes Raros	Afrontamento Hipotensão Síncope
<i>Doenças gastrointestinais</i>	Pouco frequentes Raros Muito raros	Náusea, dor abdominal Vômito Hiperplasia gengival, gengivite
<i>Afeções hepatobiliares</i>	Muito raros	Aumento das enzimas hepáticas
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	Pouco frequentes Raros Muito raros	Erupção cutânea, prurido Urticária Reações de fotossensibilidade Vasculite leucocitoclástica
<i>Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</i>	Raros	Artralgia, mialgia
<i>Doenças renais e urinárias</i>	Muito raros	Polaquiúria
<i>Doenças dos órgãos genitais e da mama</i>	Raros	Impotência/disfunção sexual
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	Muito frequentes Pouco frequentes Muito raros	Edema periférico Fadiga Reações de hipersensibilidade, p.ex. angioedema, febre

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação** mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A sobredosagem pode provocar vasodilatação periférica excessiva associada a hipotensão marcada e, por vezes, bradicardia.

Tratamento

Caso se justifique: carvão ativado, lavagem gástrica, se efetuada até uma hora após a ingestão.

Deve instituir-se um tratamento sintomático, caso ocorra hipotensão grave.

O doente deve ser colocado em posição supina com as pernas elevadas. No caso de se registar bradicardia concomitante, deve administrar-se 0,5-1 mg de atropina por via intravenosa. Se estas medidas não forem suficientes, deve aumentar-se o volume plasmático, administrando por perfusão de por ex. glucose, soro fisiológico ou dextrano. Se as medidas acima mencionadas se revelarem insuficientes podem-se administrar fármacos simpaticomiméticos que atuem predominantemente ao nível do recetor adrenérgico α -1.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: bloqueadores da entrada do cálcio/derivados da di-hidropiridina, código ATC: C08CA02

Mecanismo de ação

A felodipina é um antagonista do cálcio seletivo a nível vascular, que induz descidas da tensão arterial por diminuição da resistência vascular periférica. Devido ao elevado grau de seletividade para o músculo liso arteriolar, quando administrada em doses terapêuticas, a felodipina não exerce qualquer efeito direto na contratilidade ou na condução cardíacas. A felodipina não está associada a hipotensão ortostática, uma vez que não existe qualquer efeito sobre o músculo liso venoso nem sobre o controlo vasomotor adrenérgico.

A felodipina possui um ligeiro efeito natriurético/diurético e não provoca retenção de líquidos.

Efeitos farmacodinâmicos

A felodipina é eficaz em todos os graus de hipertensão. Pode ser utilizada em monoterapia ou em combinação com outros fármacos anti-hipertensores, p. ex., bloqueadores adrenérgicos beta, diuréticos ou inibidores da ECA, para se obter um maior efeito anti-hipertensor. A felodipina reduz tanto a tensão arterial sistólica como a diastólica e pode ser utilizada na hipertensão sistólica isolada.

A felodipina exerce efeitos antianginosos e anti-isquémicos, devido à melhoria do equilíbrio entre o aporte/consumo de oxigénio no miocárdio. A felodipina reduz a resistência vascular coronária e aumenta a circulação coronária e o aporte de oxigénio ao miocárdio, devido à dilatação tanto das artérias como das arteríolas epicárdicas. A redução da tensão arterial sistémica provocada pela felodipina induz uma redução da pós-carga ventricular esquerda e das necessidades de oxigénio do miocárdio.

A felodipina melhora a tolerância ao exercício e reduz os ataques de angina de peito em doentes com angina de peito estável induzida pelo esforço. A felodipina pode ser utilizada em monoterapia ou em associação com bloqueadores adrenérgicos beta em doentes com angina de peito estável.

Efeitos hemodinâmicos

O principal efeito hemodinâmico da felodipina consiste na redução da resistência vascular periférica total, a qual determina uma descida da tensão arterial. Estes efeitos são dose-dependentes. Geralmente, a redução da tensão arterial é evidente duas horas após a primeira dose oral e persiste durante um período mínimo de 24 horas e a relação vale/pico é habitualmente muito superior a 50%.

As concentrações plasmáticas da felodipina apresentam uma correlação positiva com a diminuição da resistência periférica total e da tensão arterial.

Efeitos cardíacos

A administração da felodipina em doses terapêuticas não exerce qualquer efeito sobre a contratilidade cardíaca ou sobre a condução aurículo-ventricular ou sobre o período refratário.

O tratamento anti-hipertensor com felodipina está associado a uma regressão significativa da hipertrofia ventricular esquerda preexistente.

Efeitos renais

A felodipina exerce um efeito natriurético e diurético ao reduzir a reabsorção tubular do sódio filtrado. A felodipina não afeta a excreção diária de potássio. A felodipina reduz a resistência vascular renal. A felodipina não influencia a excreção urinária de albumina.

Nos recetores de transplantes renais tratados com ciclosporina, a felodipina reduz a tensão arterial e melhora o fluxo sanguíneo renal e a taxa de filtração glomerular. A felodipina pode também melhorar o início da função de enxerto renal.

Eficácia clínica

No estudo HOT (*Hypertension Optimal Treatment*), foi avaliado o efeito nos acontecimentos cardiovasculares *major* (i.e. enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral e morte cardiovascular) em relação a valores alvo da tensão arterial diastólica ≤ 90 mmHg, ≤ 85 mmHg e ≤ 80 mmHg e os valores da tensão arterial atingidos, tendo a felodipina como terapêutica de base.

Um total de 18.790 doentes hipertensos (PAD- tensão arterial diastólica 100-115 mmHg), com idades compreendidas entre 50-80 anos, foram acompanhados durante um período médio de 3,8 anos (intervalo 3,3-4,9). A felodipina foi administrada em monoterapia ou em associação com um bloqueador beta, e/ou um inibidor da ECA e/ou um diurético. O estudo revelou benefícios associados à descida da tensão arterial sistólica (PAS) e da PAD para 139 e 83 mmHg, respetivamente.

De acordo com o STOP-2 (*Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 Study*), realizado em 6.614 doentes, com idades compreendidas entre 70-84 anos, os antagonistas dos canais do cálcio di-hidropiridínicos (felodipina e isradipina) demonstraram o mesmo efeito preventivo que outras classes de medicamentos anti-hipertensores frequentemente utilizados (inibidores da ECA, bloqueadores beta e diuréticos) no que respeita à mortalidade e morbilidade cardiovascular.

População pediátrica

A experiência da utilização da felodipina em doentes pediátricos hipertensos em ensaios clínicos é limitada. Num estudo de 3 semanas de grupos paralelos, aleatorizado, em dupla ocultação, em crianças com idades compreendidas entre os 6-16 anos com hipertensão primária, os efeitos anti-hipertensores de uma administração diária de felodipina 2,5 mg (n=33), 5 mg (n=33) e 10 mg (n=31) foram comparados com placebo (n=35). O estudo não conseguiu demonstrar a eficácia de felodipina na redução da tensão arterial em crianças com idades compreendidas entre 6-16 anos (ver secção 4.2).

Os efeitos a longo prazo da felodipina no crescimento, puberdade e desenvolvimento geral não foram estudados. A eficácia a longo prazo da terapêutica anti-hipertensora instituída na infância para reduzir a morbilidade e mortalidade cardiovasculares na idade adulta também não foi estabelecida.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A felodipina é administrada sob a forma de comprimidos de libertação prolongada, sendo completamente absorvida ao nível do trato gastrointestinal. A disponibilidade sistémica da felodipina é de aproximadamente 15%, sendo independente da dose no intervalo de doses terapêuticas. Os comprimidos de libertação prolongada dão origem a uma fase de absorção prolongada da felodipina. Daqui resultam concentrações plasmáticas uniformes da felodipina dentro do intervalo terapêutico durante um período de 24 horas. Com a formulação de libertação prolongada, os níveis plasmáticos sanguíneos máximos (t_{max}) são atingidos ao fim de 3 a 5 horas. A taxa, mas não a extensão de absorção de felodipina, é **augmentada** quando administrada simultaneamente com alimentos com um elevado teor de gordura.

Distribuição

A ligação da felodipina às proteínas plasmáticas é de aproximadamente 99 %. Está ligada predominantemente à fração da albumina. O volume de distribuição é de 10 L/kg no estado estacionário.

Biotransformação

A felodipina é extensamente metabolizada no fígado pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) e todos os metabolitos identificados são inativos. A felodipina é um medicamento com depuração elevada, que apresenta uma depuração sanguínea média de 1.200 ml/min. Não se verifica uma acumulação significativa durante o tratamento a longo prazo.

Os doentes idosos e os doentes com função hepática reduzida registam, em média, concentrações plasmáticas de felodipina mais elevadas do que os doentes mais jovens. A farmacocinética da felodipina não é afetada em doentes com compromisso renal, incluindo os que são tratados com hemodiálise.

Eliminação

A semivida da felodipina na fase de eliminação é de aproximadamente 25 horas e o estado estacionário é atingido após 5 dias. Não há risco de acumulação durante o tratamento a longo prazo. Cerca de 70% da dose administrada é excretada na urina sob a forma de metabolitos; a fração restante é excretada nas fezes. Menos de 0,5% da dose é recuperada na urina sob a forma inalterada.

Linearidade/não linearidade

As concentrações plasmáticas são diretamente proporcionais à dose dentro do intervalo de dose terapêutica 2,5-10 mg.

População pediátrica

Num estudo farmacocinético de dose única (felodipina 5 mg de libertação prolongada) com um número limitado de crianças com idades compreendidas entre 6 e 16 anos (n=12), não houve relação aparente entre a idade e a AUC, C_{max} ou semivida da felodipina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade reprodutiva

Num estudo sobre a fertilidade e a capacidade de reprodução geral, realizado em ratos tratados com felodipina, observou-se um prolongamento do trabalho de parto que resultou em partos difíceis/aumento de mortes fetais e mortes pós-natais precoces nos grupos submetidos a doses médias e altas. Estes efeitos foram atribuídos ao efeito inibitório das doses elevadas de felodipina sobre a contratilidade uterina. Em ratos, não foram observadas alterações da fertilidade dentro do intervalo de doses terapêuticas.

Estudos de reprodução em coelhos, mostraram hiperplasia das glândulas mamárias nos progenitores, reversível e relacionada com a dose, e malformações digitais nos fetos, relacionadas com a dose. As malformações fetais foram induzidas quando a felodipina foi administrada durante a fase inicial do desenvolvimento fetal (antes do dia 15 da gestação). Num estudo de reprodução em macacos, verificou-se uma anomalia na posição da(s) falange(s) distais.

Não existem outros dados pré clínicos considerados preocupantes e considera-se que os dados reprodutivos são relacionados com a ação farmacológica da felodipina, quando administrada a animais normotensivos. Desconhece-se a relevância destas evidências para doentes tratados com felodipina. No entanto, não foram notificadas evidências clínicas de alterações nas falanges em fetos/recém-nascidos expostos à felodipina in-utero, a partir das informações mantidas nas bases de dados internas de farmacovigilância.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

Hidroxipropilcelulose
Hipromelose 50 mPa·s
Hipromelose 10.000 mPa·s
Lactose anidra
Celulose microcristalina
Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40
Galhato de propilo
Silicato de alumínio e sódio
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento

Cera de carnaúba
Óxido de ferro amarelo (E172)
Hipromelose 6 mPa·s
Polietilenoglicol 6000
Dióxido de titânio (E 171)

[Plendil 5 mg e 10 mg]

Cera de carnaúba
Óxido de ferro castanho-avermelhado (E172)
Óxido de ferro amarelo (E172)
Hipromelose 6 mPa·s
Polietilenoglicol 6000
Dióxido de titânio (E 171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade com uma tampa de polipropileno
Blister de PVC/PVDC e blister de Alumínio

Tamanho da embalagem

Conteúdo da cartonagem (embalagem)

20 comprimidos
28 comprimidos
30 comprimidos

2 blisters de 10 comprimidos
4 blisters de 7 comprimidos
3 blisters de 10 comprimidos
1 frasco de 30 comprimidos
7 blisters de 14 comprimidos
10 blisters de 10 comprimidos

14 comprimidos
20 comprimidos

1 blister de 14 comprimidos
2 blisters de 10 comprimidos

28 comprimidos	1 blister de 28 comprimidos 2 blisters de 14 comprimidos 4 blisters de 7 comprimidos
30 comprimidos	3 blisters de 10 comprimidos 1 frasco de 30 comprimidos
90 comprimidos 98 comprimidos 100 comprimidos	3 blisters de 30 comprimidos 7 blisters de 14 comprimidos 1 frasco de 100 comprimidos 10 blisters de 10 comprimidos
14 comprimidos 20 comprimidos 28 comprimidos	1 blister de 14 comprimidos 2 blisters de 10 comprimidos 1 blister de 28 comprimidos 2 blisters de 14 comprimidos 4 blisters de 7 comprimidos
30 comprimidos	1 frasco de 30 comprimidos 3 blisters de 10 comprimidos
98 comprimidos 100 comprimidos	7 blisters de 14 comprimidos 1 frasco de 100 comprimidos 10 blisters de 10 comprimidos

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[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

<Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}>
<Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}>

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{MM/AAAA}

<{DD/MM/AAAA}>

<{DD de mês de AAAA}>

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet do/da {nome do Estado Membro/Agência}.

ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos de liberação prolongada
Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos de liberação prolongada
Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos de liberação prolongada

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

felodipina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA (S)

Cada comprimido contém 2,5 mg (ou 5 mg ou 10 mg) de felodipina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimido de 2,5 mg	20 comprimidos 28 comprimidos 30 comprimidos 98 comprimidos 100 comprimidos
Comprimido de 5 mg	14 comprimidos 20 comprimidos 28 comprimidos 30 comprimidos 90 comprimidos 98 comprimidos 100 comprimidos
Comprimido de 10 mg	14 comprimidos 20 comprimidos 28 comprimidos 30 comprimidos 98 comprimidos 100 comprimidos

[A ser completado nacionalmente]

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 DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

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

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

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

[A ser completado nacionalmente]

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

[A ser completado nacionalmente]

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

[A ser completado nacionalmente]

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille>

[A ser completado nacionalmente]

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

BLISTERS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg comprimidos de liberação prolongada
Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 5 mg comprimidos de liberação prolongada
Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 10 mg comprimidos de liberação prolongada

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

felodipina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Plendil e nomes associados (ver Anexo I) 2,5 mg [5 mg ou, 10 mg] comprimidos de libertação prolongada

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]
felodipina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Plendil e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Plendil
3. Como tomar Plendil
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Plendil
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Plendil e para que é utilizado

Plendil contém a substância ativa felodipina. Este pertence a um grupo de medicamentos chamados antagonistas do cálcio. Baixa a pressão arterial, dilatando os pequenos vasos sanguíneos. Não afeta negativamente a função cardíaca.

Plendil é utilizado no tratamento da pressão arterial elevada (hipertensão) e dor no coração e no peito causada por uma situação, por exemplo, de exercício ou *stress* (angina de peito).

2. O que precisa de saber antes de tomar Plendil

Não tome Plendil:

- se está grávida. Se engravidar enquanto estiver a tomar este medicamento, fale com o seu médico logo que possível.
- se é alérgico à felodipina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se sofre de insuficiência cardíaca descompensada.
- se tem enfarte agudo do miocárdio (ataque cardíaco).
- se tem dor no peito, desenvolvida recentemente, ou angina de peito, que dura mais de 15 minutos ou é mais grave do que o habitual.
- se tem uma doença na válvula do coração ou músculo do coração, até ter falado com o seu médico.

Advertências e precauções

Plendil, tal como outros medicamentos que diminuem a pressão arterial, pode em casos raros levar a uma acentuada descida da pressão arterial que em alguns doentes pode resultar num fornecimento inadequado de sangue ao coração. Os sintomas de pressão arterial excessivamente baixa e fornecimento inadequado de sangue ao coração incluem, frequentemente, tonturas e dor no peito. Se desenvolver estes sintomas, procure tratamento de urgência, imediatamente.

Fale com o seu médico antes de tomar Plendil, principalmente se tem problemas com o seu fígado.

Tomar Plendil pode originar inchaço das suas gengivas. Efetue uma boa higiene oral para ajudar a evitar que as suas gengivas inchem (ver secção 4).

Crianças

A utilização de Plendil não é recomendada em crianças.

Outros medicamentos e Plendil

Informe o seu médico se estiver a tomar, ou tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Alguns medicamentos/preparações contendo plantas medicinais podem afetar o tratamento com Plendil.

Os exemplos são:

- cimetidina (medicamento para tratar úlceras do estômago)
- eritromicina (medicamento para tratar infeções)
- itraconazol (medicamento para tratar fungos)
- cetoconazol (medicamento para tratar fungos)
- medicamentos para tratar VIH, inibidores da protease (tal como ritonavir)
- medicamentos para tratar infeção pelo VIH (tal como efavirenz, neviraparina)
- fenitoína (medicamento para tratar a epilepsia)
- carbamazepina (medicamento para tratar a epilepsia)
- rifampicina (medicamento para tratar infeções)
- barbitúricos (medicamento para tratar a ansiedade, problemas de sono e epilepsia)
- tacrolímus (medicamento utilizado em transplantes de órgãos)

Medicamentos contendo erva de S. João (*Hypericum perforatum*) (medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão) podem diminuir o efeito de Plendil e devem, por isso, ser evitados.

Plendil com alimentos e bebidas

Não beba sumo de toranja se está a ser tratado com Plendil, uma vez que pode aumentar o efeito de Plendil e o risco de ocorrência de efeitos secundários.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Não utilize Plendil se está grávida.

Amamentação

Informe o seu médico se estiver a amamentar ou se for começar a amamentar. Plendil não é recomendado em mães que estejam a amamentar e o seu médico poderá escolher outro medicamento para si, se decidir amamentar.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Plendil pode influenciar de forma ligeira ou moderada a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Se tiver dor de cabeça, náuseas, tonturas ou cansaço, a sua capacidade de reação pode estar comprometida. Recomenda-se precaução, especialmente no início do tratamento.

Plendil contém lactose e óleo de rícino

Plendil contém lactose que é um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Plendil contém óleo de rícino, o qual pode causar distúrbios no estômago e diarreia.

3. Como tomar Plendil

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas.

Plendil comprimidos de libertação prolongada devem ser tomados de manhã e devem ser engolidos com água. O comprimido não pode ser dividido, esmagado ou mastigado. Este medicamento pode ser tomado sem alimentos ou após uma refeição ligeira, que não seja rica em gorduras ou hidratos de carbono.

Hipertensão

O tratamento deve ser iniciado com 5 mg uma vez por dia. Se necessário, o seu médico pode aumentar a dose ou adicionar outro medicamento redutor da pressão arterial. A dose habitual para o tratamento desta doença por um período longo é 5-10 mg uma vez por dia. Em doentes idosos, pode ser considerada uma dose inicial de 2,5 mg diários.

Angina de peito estável

O tratamento deve ser iniciado com 5 mg uma vez por dia e se necessário, o seu médico pode aumentar a dose para 10 mg uma vez por dia.

Se tiver problemas de fígado

Os níveis de felodipina no seu sangue podem estar aumentados. O seu médico pode diminuir a dose.

Pessoas idosas

O seu médico pode iniciar o tratamento com a dose mais baixa disponível.

Se tomar mais Plendil do que deveria

Se tomar mais do que o número de doses recomendadas de Plendil, pode sofrer de pressão arterial muito baixa e por vezes palpitações, aumento ou, raramente, uma diminuição da frequência cardíaca. Portanto, é muito importante que tome o número de doses prescritas pelo seu médico. Se teve sintomas tais como sensação de desmaio, vertigem ou tonturas, contacte o seu médico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Plendil

Se se esqueceu de tomar um comprimido, ignore essa dose por completo. Tome a dose seguinte à hora correta. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Plendil

Se parar de tomar este medicamento a sua doença pode reparar-se. Por favor, consulte o seu médico para aconselhamento antes de parar de tomar Plendil. O seu médico irá aconselhá-lo sobre durante quanto tempo deverá tomar o seu medicamento.

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

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se tiver algum dos seguintes sintomas, pare de tomar Plendil e informe um médico imediatamente:

- Reações alérgica e de hipersensibilidade. Os sinais podem incluir o aparecimento de nódulos na sua pele (vergões) ou inchaço da sua face, lábios, boca, língua ou garganta.

Os efeitos indesejáveis seguintes foram identificados. A maioria destas reações aparece no início do tratamento ou após um aumento da dose. Se ocorrerem tais reações, normalmente são breves e diminuem de intensidade com o tempo. Se tiver algum dos seguintes sintomas e, se estes persistirem, informe o seu médico.

O aumento ligeiro das gengivas foi notificado em doentes com uma inflamação na boca (gengivite/periodontite). O aumento pode ser evitado ou revertido com uma higiene oral cuidada.

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Inchaço do tornozelo

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Dor de cabeça
- Afrontamentos

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Frequência cardíaca anormalmente rápida
- Palpitações
- Pressão arterial muito baixa (hipotensão)
- Náuseas
- Dor abdominal
- Ardor/picadas/adormecimento
- Erupção na pele ou comichão
- Fadiga
- Tonturas

Raros: podem afetar até 1 em 1.000 pessoas

- Desmaio
- Vômitos
- Urticária
- Dor nas articulações
- Dor muscular
- Impotência/disfunção sexual

Muito raros: podem afetar até 1 em 10.000 pessoas

- Gengivite (gengivas inchadas)
- Aumento das enzimas hepáticas
- Reações na pele devido ao aumento da sensibilidade à luz solar
- Inflamação dos pequenos vasos sanguíneos da pele
- Necessidade de urinar com frequência
- Reações de hipersensibilidade tais como febre ou inchaço dos lábios e garganta

Podem ocorrer outros efeitos indesejáveis. Se tiver alguma reação incómoda ou invulgar enquanto toma Plendil informe o seu médico imediatamente.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Plendil

[A ser completado nacionalmente]

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior, blister e frasco, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não utilize este medicamento se verificar que a embalagem está rasgada ou danificada.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Plendil

- A substância ativa é felodipina. Os comprimidos de Plendil contêm 2,5 mg, 5 mg ou 10 mg de felodipina.

- Os outros componentes são:

Núcleo do comprimido:

Hidroxipropilcelulose

Hipromelose 50 mPa·s

Hipromelose 10.000 mPa·s

Lactose anidra

Celulose microcristalina

Óleo de rícino hidrogenado polioxilo 40

Galhato de propilo

Silicato de alumínio de sódio

Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do comprimido:

Cera de carnaúba

Óxido de ferro vermelho-acastanhado (E172) (Apenas utilizado para Plendil 5 mg e 10 mg)

Óxido de ferro amarelo (E172)

Hipromelose 6 mPa·s

Poli(etileno)glicol 6000

Dióxido de titânio (E171)

Qual o aspeto de Plendil e conteúdo da embalagem

Plendil 2,5 mg comprimido de libertação prolongada é amarelo, circular, biconvexo, com a gravação A/FL numa das faces e 2.5 na outra face, com um diâmetro de 8,5 mm.

Plendil 5 mg comprimido de libertação prolongada é cor de rosa, circular, biconvexo, com a gravação A/Fm numa das faces e 5 na outra face, com um diâmetro de 9 mm.

Plendil 10 mg comprimido de libertação prolongada é de cor castanha avermelhada, circular, biconvexo, com a gravação A/FE numa das faces e 10 na outra face, com um diâmetro de 9 mm.

Plendil 2,5 mg apresenta-se em embalagens com 20, 28, 30, 98 e 100 comprimidos.

Plendil 5 mg apresenta-se em embalagens com 14, 20, 28, 30, 90, 98 e 100 comprimidos.

Plendil 10 mg apresenta-se em embalagens com 14, 20, 28, 30, 98 e 100 comprimidos.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[A ser completado nacionalmente]

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Este medicamento encontra-se autorizado nos Estados Membros do Espaço Económico Europeu (EEE) com as seguintes denominações:

Áustria, Bélgica, Bulgária, Croácia, Chipre, República Checa, Dinamarca, Estónia, Finlândia, Grécia, Hungria, Islândia, Irlanda, Itália, Letónia, Lituânia, Luxemburgo, Malta, Holanda, Noruega, Polónia, Portugal, Roménia, Eslováquia, Espanha, Suécia, Reino Unido: Plendil

França: Flodil
Alemanha: Modip
Itália: Feloday, Prevex
Portugal: Preslow
Suécia: Felodipin AstraZeneca

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA}> <{mês de AAAA}>.

[A ser completado nacionalmente]

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet do/da {Estado Membro/Agência}.