



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-74474090-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-74474090-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ANEXA / AMLODIPINA, Forma Farmacéutica y Concentración: COMPRIMIDOS / AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg y 10 mg; aprobada por Certificado N° 51.636.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma MICROSULES ARGENTINA S.A. DE S.C.I.I.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ANEXA / AMLODIPINA, Forma Farmacéutica y Concentración:

COMPRIMIDOS / AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 mg y 10 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-80133915-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.636, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2022-74474090-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.15 11:21:39 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires



Proyecto de Prospecto para el profesional de la salud

Industria Argentina

ANEXA

AMLODIPINA 5 mg – 10 mg

Comprimidos

Venta Bajo Receta

Vía de administración: Oral

Composición

Cada comprimido **ANEXA 5 mg** contiene

Amlodipina (como besilato) 5 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 45 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,8 mg, Almidón glicolato sódico 2 mg, Estearato de magnesio 1,4 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 140 mg.

Cada comprimido **ANEXA 10 mg** contiene

Amlodipina (como besilato) 10 mg

Excipientes: Fosfato dibásico de calcio anhidro 45 mg, Dióxido de silicio coloidal 2,8 mg, Almidón glicolato sódico 2 mg, Estearato de magnesio 1,5 mg, Celulosa microcristalina c.s.p. 150 mg

Acción Terapéutica

Antianginoso. Antihipertensivo. Código ATC: C08CA01.

Indicaciones

Hipertensión arterial: sola o en combinación con otros antihipertensivos.

Angina crónica estable: sola o en combinación con otros antianginosos

Angina vasoespástica: sola o en combinación con otros antianginosos.

Acción farmacológica

Amlodipina es un derivado del grupo de las 1,4-dihidropiridinas, antagonista de los canales lentos de calcio de las membranas celulares del músculo cardíaco y de los músculos lisos vasculares. Este efecto disminuye la resistencia vascular periférica y la presión arterial.

También bloquea la constricción coronaria, restableciendo el flujo en las arterias y arteriolas coronarias en las anginas vasoespásticas.

Farmacocinética

Después de su administración oral tiene una absorción lenta y casi completa. La biodisponibilidad está entre el 60 y el 90%. Su unión a proteínas plasmáticas es del 95 al 98%. Su pico de concentración plasmática aparece entre 6 y 12 horas y tiene un amplio volumen de distribución sistémica.

Se metaboliza lenta y extensivamente en el hígado. Se elimina en un 60% por vía renal y 25% por las heces. La vida media es de 48 horas en pacientes hipertensos y de 60 horas en pacientes con insuficiencia hepática. Los niveles de estabilidad plasmática se alcanzan al cabo de 7 u 8 días.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología reproductiva

Los estudios de reproducción en ratas y ratones han mostrado retraso en el parto, prolongación del parto y disminución de la supervivencia de las crías a dosis aproximadamente 50 veces mayores que la dosis máxima recomendada para humanos en base a mg/kg.

Alteraciones de la fertilidad

No hubo ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas tratadas con amlodipina (machos y hembras tratados 64 y 14 días antes del apareamiento, respectivamente) con dosis hasta 10 mg/kg /día (8 veces * la dosis máxima recomendada en humanos de 10 mg en base a mg/m²). En otro estudio con ratas en el que ratas macho fueron tratadas con besilato de amlodipina durante 30 días a una dosis comparable con la dosis humana basada en mg/kg, se encontró un descenso en plasma de la hormona folículo-estimulante

y la testosterona, así como la disminución de la densidad del espermatozoides y en el número de células espermáticas y de Sertoli.

Carcinogénesis, mutagénesis

Las ratas y los ratones tratados con amlodipina en la dieta durante dos años, a una concentración calculada para proporcionar los niveles de dosis diaria de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día no mostraron evidencia de carcinogenicidad. La dosis más alta (similar para ratones y el doble* para las ratas de la dosis máxima recomendada en clínica de 10 mg en base a mg/m²) estuvo cerca de la dosis máxima tolerada para los ratones pero no para las ratas.

Los estudios de mutagenicidad no revelaron efectos relacionados con el medicamento ni a nivel genético como cromosómico.

*Basado en un paciente de 50 Kg de peso.

Posología – Modo de administración

Posología

Adultos

Tanto para la hipertensión arterial como para la angina, la dosis inicial recomendada es 5 mg de amlodipina, una vez al día, que puede aumentarse hasta una dosis máxima de 10 mg, según la respuesta individual del paciente.

En pacientes hipertensos, amlodipina se ha utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, alfabloqueantes, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. En angina, amlodipina se puede utilizar en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antianginosos en pacientes con angina refractaria a los nitratos y/o para ajustar la dosis de betabloqueantes.

No es necesario el ajuste de la dosis de amlodipina cuando se administra simultáneamente con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

Poblaciones Especiales

Pacientes de edad avanzada

Amlodipina, a dosis similares, se tolera bien, tanto en pacientes de edad avanzada como en pacientes más jóvenes. Aunque se recomienda un régimen de dosis normal, el aumento de la dosis debe realizarse con precaución en los pacientes de edad avanzada.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han establecido recomendaciones de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, por lo tanto se debe seleccionar con precaución la dosis y se debe comenzar con el rango inferior de la dosis. La farmacocinética de amlodipina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. En pacientes con insuficiencia hepática grave, amlodipina se debe iniciar con la dosis más baja y el ajuste de dosis se debe hacer lentamente.

Pacientes con insuficiencia renal

Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipina no se correlacionan con el grado de insuficiencia renal, por lo tanto se recomiendan las dosis normales. Amlodipina no es dializable.

Población pediátrica

Niños y adolescentes con hipertensión arterial de 6 a 17 años de edad.

La dosis recomendada de antihipertensivos orales en pacientes pediátricos de edades comprendidas entre 6- 17 años es de 2,5 mg una vez al día como dosis inicial, elevándola hasta 5 mg una vez al día si no se alcanza el objetivo de presión arterial después de 4 semanas. No se han estudiado dosis superiores a 5 mg diarios en pacientes pediátricos.

Niños menores de 6 años

No hay datos disponibles.

Forma de administración Comprimido para administración oral.

Contraindicaciones

Amlodipina está contraindicado en pacientes con:

Hipersensibilidad al principio activo, a los derivados de las dihidropiridinas, o a alguno de los excipientes incluidos en la composición del medicamento.

Hipotensión grave.

Shock (incluyendo shock cardiogénico).

Obstrucción del conducto arterial del ventrículo izquierdo (por ejemplo: estenosis aórtica grave).

Insuficiencia cardíaca hemodinámicamente inestable tras infarto agudo de miocardio.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de amlodipina en crisis hipertensivas.

Pacientes con insuficiencia cardíaca

Se debe tratar con precaución a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En un estudio a largo plazo, controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (clases III y IV de la NYHA) la incidencia notificada de edema pulmonar fue mayor en el grupo tratado con amlodipina que en el grupo placebo. Los antagonistas de los canales del calcio, incluyendo amlodipina, se deben utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, ya que pueden aumentar el riesgo de futuros eventos cardiovasculares y la mortalidad

Pacientes con insuficiencia hepática

La semivida de amlodipina se prolonga y los valores AUC son mayores en pacientes con insuficiencia hepática; no se han establecido recomendaciones para su dosificación. En consecuencia, el medicamento deberá iniciarse con la dosis más baja del rango y debe ser usado con precaución, tanto al inicio del tratamiento como cuando se aumente la dosis. En pacientes con insuficiencia hepática grave se requiere una elevación lenta de la dosis y una monitorización cuidadosa.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada, los aumentos de dosis se deben realizar con precaución.

Pacientes con insuficiencia renal

En estos pacientes, amlodipina puede usarse a dosis normales. Las variaciones de las concentraciones plasmáticas de amlodipina no se correlacionan con el grado de afectación renal. Amlodipina no es dializable.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios clínicos, la amlodipina se asoció sin inconvenientes con diuréticos tiazídicos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora, nitritos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, digoxina, warfarina, antibióticos e hipoglucemiantes orales.

Efectos de otros medicamentos sobre amlodipina

Inhibidores del CYP3A4: El uso concomitante de amlodipina con inhibidores fuertes o moderados del citocromo CYP3A4 (inhibidores de la proteasa, antifúngicos azólicos, macrólidos como la eritromicina o la claritromicina, verapamilo o diltiazem) puede dar lugar a un aumento significativo en la exposición a amlodipina, con el consiguiente aumento del riesgo de hipotensión. La traducción clínica de estas variaciones de la farmacocinética puede ser más pronunciada en los pacientes de edad avanzada. Así, puede requerirse una monitorización clínica y un ajuste de dosis.

Inductores del CYP3A4: Tras la administración concomitante de inductores conocidos del CYP3A4, la concentración plasmática de amlodipina puede variar. Por lo tanto, se debe vigilar la presión arterial y se debe considerar la regulación de la dosis tanto durante como después de la medicación concomitante, en particular con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, rifampicina e *Hypericum perforatum* [hierba de San Juan]).

No se recomienda la administración de amlodipina con pomelo o jugo de pomelo debido a que puede aumentar su biodisponibilidad en algunos pacientes dando lugar a un aumento de su efecto antihipertensivo.

Dantroleno (infusión): En animales se observan fibrilación ventricular letal y colapso cardiovascular en asociación con hiperpotasemia tras la administración de verapamilo y dantroleno intravenoso. Debido al riesgo de hiperpotasemia, se recomienda evitar la administración conjunta de antagonistas de los canales del calcio, tales como amlodipina, en pacientes susceptibles a hipertermia maligna y en el tratamiento de la hipertermia maligna.

Efectos de amlodipina sobre otros medicamentos:

El efecto hipotensor de amlodipina se adiciona al efecto hipotensor de otros medicamentos con propiedades antihipertensivas.

Tacrolimus

Existe el riesgo de que las concentraciones sanguíneas de tacrolimus aumenten cuando se administra conjuntamente con amlodipina, si bien el mecanismo farmacocinético de dicha interacción no se conoce en su totalidad. Cuando se administre amlodipina a un paciente en tratamiento con tacrolimus, es necesario comprobar las concentraciones sanguíneas de tacrolimus y ajustar su dosis cuando sea pertinente para evitar su toxicidad.

Inhibidores de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR, por sus siglas en inglés)

Los inhibidores de mTOR como, por ejemplo, sirolimus, temsirolimus y everolimus son sustratos del CYP3A. Amlodipina es un inhibidor débil del CYP3A. Con el uso concomitante de inhibidores de mTOR y amlodipina puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Ciclosporina

No se han realizado estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos ni en otras poblaciones, salvo en pacientes sometidos a un trasplante renal, en los que se observaron aumentos variables de las concentraciones mínimas (entre el 0% y el 40% por término medio) de ciclosporina. Deberá pensarse en la posibilidad de comprobar las concentraciones de ciclosporina en los pacientes sometidos a un trasplante renal que estén en tratamiento con amlodipina y deberá reducirse la dosis de ciclosporina cuando sea necesario.

Simvastatina

La administración conjunta de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina dio lugar a un aumento de un 77% en la exposición a simvastatina comparado con simvastatina sola. En pacientes tratados con amlodipina, el límite de la dosis de simvastatina es de 20 mg al día.

Se puede administrar con atorvastatina.

Interacción e influencia sobre pruebas de laboratorio

No se han registrado.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha establecido la seguridad de amlodipina durante el embarazo de la especie humana. En estudios con animales, la toxicidad reproductiva se observó a dosis altas.

El uso durante el embarazo está únicamente recomendado si no hay otra alternativa segura y cuando la enfermedad en si misma implica un mayor riesgo para la madre y el feto.

Lactancia

Amlodipina se excreta en la leche materna. La proporción de la dosis materna recibida por el lactante se ha calculado con una amplitud intercuartílica del 3 al 7 %, con un máximo del 15 %. Se desconoce el efecto de amlodipina en los lactantes. Se debe decidir si continuar/interrumpir la lactancia o el tratamiento

con amlodipina teniendo en cuenta el posible beneficio de la lactancia para el bebé y el posible beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En algunos pacientes tratados con antagonistas del calcio han sido notificados cambios bioquímicos reversibles en las cabezas de los espermatozoides. Los datos clínicos son insuficientes con respecto al posible efecto de amlodipina sobre la fertilidad. En un estudio en ratas se encontraron efectos adversos en la fertilidad de los machos.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de amlodipina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña o moderada. Si el paciente que recibe amlodipina presenta mareos, dolor de cabeza, fatiga o náuseas, éstos podrían afectar su capacidad de reacción. Se recomienda precaución especialmente al inicio del tratamiento.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas durante el tratamiento son somnolencia, mareos, dolor de cabeza, palpitaciones, sofocos, dolor abdominal, náuseas, hinchazón de los tobillos, edema y fatiga.

Lista tabulada de reacciones adversas

Durante el tratamiento con amlodipina se han observado y notificado las siguientes reacciones adversas con las siguientes frecuencias: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Clasificación por sistema orgánico	Frecuencia	Efectos adversos
Trastornos de la sangre y sistema linfático	Muy raro	Leucopenia, trombocitopenia.
Trastornos del sistema inmunológico	Muy raro	Hipersensibilidad (Reacción alérgica)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy raro	Hiperglucemia
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuente	Depresión, cambios de humor (incluyendo ansiedad), insomnio
	Raro	Confusión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Somnolencia, mareo, dolor de cabeza (especialmente al inicio del tratamiento)
	Poco frecuente	Temblor, disgeusia, síncope, hipoestesia, parestesia
	Muy raro	Hipertonia, neuropatía periférica
	Frecuencia no conocida	Trastorno extrapiramidal
Trastornos oculares	Frecuente	Alteraciones visuales (incluyendo diplopía)
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos
Trastornos cardíacos	Frecuente	Palpitaciones
	Poco frecuente	Arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular)
	Muy raro	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuente	Rubefacción
	Poco frecuente	Hipotensión
	Muy raro	Vasculitis
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea
	Poco frecuente	Tos, rinitis
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Dolor abdominal, náuseas, dispepsia, alteración del tránsito gastrointestinal (incluyendo diarrea y estreñimiento)
	Poco frecuente	Vómitos, sequedad de boca
	Muy raro	Pancreatitis, gastritis, hiperplasia gingival
Trastornos hepato biliares	Muy raro	Hepatitis, ictericia, elevación de la enzima hepática*
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuente	Alopecia, púrpura, cambio de coloración de la piel, hiperhidrosis, prurito, erupción, exantema, urticaria
	Muy raro	Angioedema, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, edema de Quincke, fotosensibilidad

	Frecuencia no conocida	Necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Hinchazón de tobillos, calambres musculares
	Poco frecuente	Artralgia, mialgia, dolor de espalda
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuente	Trastornos de la micción, nicturia, aumento de la frecuencia urinaria
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Poco frecuente	Impotencia, ginecomastia.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Edema
	Frecuente	Fatiga, astenia
	Poco frecuente	Dolor torácico, dolor, malestar general
Exploraciones complementarias	Poco frecuente	Aumento de peso, pérdida de peso

*en su mayoría coincidiendo con colestasis

Se han notificado casos excepcionales de síndrome extrapiramidal.

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar de cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de ANEXA a la Dirección Técnica de MICROSULES ARGENTINA.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Sobredosificación

Una sobredosis puede provocar vasodilatación periférica con hipotensión sistémica subsecuente. La hipotensión puede ser severa y requerir apoyo cardiovascular.

Orientativamente se puede utilizar un vasoconstrictor periférico. El lavado gástrico puede ser de valor en algunos casos.

Gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir el efecto de bloqueantes de los canales de calcio.

Rara vez se ha notificado edema pulmonar no cardiogénico que puede manifestarse con un inicio tardío (24 a 48 h post ingesta) y requerir sostén ventilatorio. Las medidas de reanimación precoces (incluyendo la sobrecarga de fluidos) para mantener la perfusión y el gasto cardíaco pueden ser factores precipitantes.

"Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 - 2247 / 6666

Hospital A. Posadas (011) 4654 - 6648 / 658 - 7777"

Optativamente otros centros de toxicología."

"TODO MEDICAMENTO DEBE PERMANECER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Conservación

Conservar en lugar seco, preferentemente a temperatura inferior a 30°C

Presentaciones:

ANEXA 5 mg: envases con 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos

ANEXA 10 mg: envases con 15, 20, 30, 40, 50 y 60 comprimidos.

Para ambas concentraciones envases de USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO con 500 y 1000 comprimidos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°51.636

Director Técnico: Farmacéutico Gabriel Saez.

MICROSULES ARGENTINA S.A. de S.C.I.I.A.

Ruta Panamericana km 36,5 - B1619IEA

Garín (Pdo. de Escobar) – Provincia de Buenos Aires

TE 03327 452629-Int 104-109

www.microsulesargentina.com.ar

Elaboración

Fecha última revisión:



SAEZ Gabriel
CUIL 20209657806



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-74474090 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.03 16:45:38 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.03 16:45:38 -03:00