



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12789-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 19 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-011491-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011491-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada: AMLOC – AMLOC ODT / AMLODIPINA (COMO BESILATO), forma farmacéutica y concentración: TABLETA, AMLODIPINA (COMO BESILATO), 5 mg y 10 mg; COMPRIMIDOS DE DISPERSIÓN ORAL, AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 y 10 mg, autorizado por el Certificado N° 39.008.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

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° 1.490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízanse los proyectos de prospectos obrantes en el documento IF-2017-25770214-APN-DERM#ANMAT (AMLOC) e IF-2017-25770132)-APN-DERM#ANMAT

(AMLOC ODT); para la Especialidad Medicinal denominada: AMLOC – AMLOC ODT / AMLODIPINA (COMO BESILATO), forma farmacéutica y concentración: TABLETA, AMLODIPINA (COMO BESILATO), 5 mg y 10 mg; COMPRIMIDOS DE DISPERSIÓN ORAL, AMLODIPINA (COMO BESILATO) 5 y 10 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 39.008 cuando el mismo se presente de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente con el prospecto, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-011491-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.19 09:35:46 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117264
Date: 2017.12.19 09:35:50 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTOAMLOC
AMLODIPINA
TABLETAS

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada tableta contiene	5 mg	10 mg
Amlodipina (como besilato)	5 mg	10 mg
Celulosa microcristalina	124,056 mg	248,112 mg
Fosfato dibásico de calcio anhidro	63 mg	126 mg
Almidón glicolato sódico	4 mg	8 mg
Estearato de magnesio	2 mg	4 mg

INDICACIONES**Hipertensión**

AMLOC (amlodipina) está indicado como droga de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial y puede ser utilizado como único agente para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que no han sido controlados adecuadamente con un agente antihipertensivo único, pueden beneficiarse con la adición de AMLOC, el cual ha sido utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Arteriopatía coronaria

La amlodipina está indicada para reducir el riesgo de hospitalización a causa de angina y reducir el riesgo de procedimientos de revascularización coronaria.

Angina estable crónica

AMLOC está indicado como tratamiento de primera elección en la isquemia miocárdica, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina de Prinzmetal o variante) de la vasculatura coronaria. AMLOC puede ser utilizado, cuando la clínica del paciente sugiera un posible componente vasoespástico/vasoconstrictor, aún donde no se haya confirmado vasoespasmo /vasoconstricción. AMLOC puede ser utilizado tanto como monoterapia como en combinación con otras drogas anti-anginosas en los pacientes con angina que son refractarios a los nitratos y/o dosis adecuadas de beta-bloqueantes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

AMLOC es un inhibidor del flujo de los iones de calcio (bloqueante del canal lento o antagonista de los iones calcio) e inhibe el flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el interior de la musculatura cardíaca y vascular lisa.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de la amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre la musculatura vascular lisa. El mecanismo exacto mediante el cual la amlodipina alivia la angina no se ha determinado completamente, pero reduce la carga isquémica total mediante las siguientes acciones:

1. AMLOC dilata las arteriolas periféricas y por lo tanto reduce la resistencia periférica total (post-carga) en contra de la cual trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardíaca permanece estable, esta "descarga" del corazón reduce el consumo de energía miocárdica y el requerimiento de oxígeno.
2. El mecanismo de acción de AMLOC probablemente involucra la dilatación de las arterias coronarias principales y las arteriolas coronarias, tanto en las regiones normales como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno miocárdico en los pacientes con espasmo de las

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFTZER S.R.L.
IF-2017-25070214-4 APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal

arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante) y atenúa la vasoconstricción coronaria inducida por el cigarrillo.

En los pacientes con hipertensión, la dosificación de una vez al día, proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, tanto en las posiciones supina como de pie durante las 24 horas. La hipotensión aguda no es una característica de la administración de AMLOC debido al comienzo de acción lento de la droga.

En los pacientes con angina, la administración de AMLOC una vez por día, incrementa el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta la aparición de angina, y el tiempo anterior a la aparición de 1 mm en la depresión del segmento ST y decrece la frecuencia de ataques anginosos y el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

La amlodipina no ha sido asociada con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuada en pacientes con asma, diabetes mellitus y gota.

Uso en pacientes con Enfermedad Coronaria

Los efectos de la amlodipina sobre la morbilidad y mortalidad, la progresión de la aterosclerosis coronaria y la aterosclerosis carotídea fueron estudiadas en el estudio PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of AMLOC Trial: estudio clínico de evaluación prospectiva aleatorizado de los efectos vasculares de la amlodipina). Este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyó 825 pacientes con enfermedad arterial coronaria definida por angiografía, que fueron seguidos durante 3 años. La población incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (45%) angioplastia transluminal coronaria (ATC) (42%) o antecedentes de angina (69%). La severidad de la enfermedad arterial coronaria estuvo entre: enfermedad de un vaso (45% de los pacientes) a enfermedad de más de tres vasos (21%). Se excluyó del estudio a los pacientes con hipertensión no controlada (Presión arterial diastólica > 95 mmHg). Los eventos cardiovasculares mayores fueron adjudicados en forma ciega por un comité de puntos finales. Aunque no hubo efectos demostrables sobre la progresión de las lesiones coronarias, la amlodipina detuvo la progresión del engrosamiento del espesor de las capas íntima y media carotídeas. Se observó una reducción significativa (del 31%) en los pacientes tratados con amlodipina en el punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ATC, cirugía de revascularización miocárdica (CRM), hospitalización por angina inestable y agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

En los pacientes tratados con amlodipina también se observó una reducción significativa (del 42%) en los procedimientos de revascularización (ATC y CRM). Se observaron menos hospitalizaciones (reducción del 33%) debidas a angina inestable en pacientes tratados con amlodipina que en el grupo que recibió placebo.

El estudio clínico CAMELOT (Comparación de Amlodipina versus Enalapril para Limitar las Ocurrencias de Trombosis) incluyó 1318 pacientes con enfermedad arterial coronaria recientemente documentada por angiografía, sin enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda y sin falla cardíaca o fracción de eyección <40%. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento doble ciego con AMLOC (5 mg - 10 mg una vez por día) o placebo, además del cuidado estándar con aspirina (89%), estatinas (83%), beta bloqueantes (74%), nitroglicerina (50%), anticoagulantes (40%) y diuréticos (32%), pero se excluyeron otros bloqueantes de los canales de calcio. La duración promedio del seguimiento fue de 19 meses. El punto final primario compuesto fue el tiempo a la aparición de uno de los siguientes eventos: hospitalización por angina de pecho, revascularización coronaria, infarto de miocardio, muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, hospitalización por falla cardíaca, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, o enfermedad vascular periférica.

Los primeros eventos que ocurrieron con los grupos de AMLOC y placebo fueron de 110 (16,6%) y 151 (23,1%), respectivamente, con un hazard ratio de 0,691 (95% IC: 0,540-0,884, $p=0,003$).

El resultado de este estudio se debió en gran medida a la prevención de las hospitalizaciones por angina y a la prevención en procedimientos de revascularización (ver Tabla 1).

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
IF-2016-03970214-4 APN-DERM#ANMAT
Co-Director Técnico
Apoderada Legal

En un subestudio angiográfico del CAMELOT (n= 274), no hubo diferencia significativa entre amlodipina y placebo sobre el cambio de volumen del ateroma en la arteria coronaria, de acuerdo con lo evaluado por ultrasonido intravascular.

Los resultados clínicos significativos del punto final primario compuesto se presentan en la Tabla 1. Los demás componentes del punto final primario, que incluyeron muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, infarto de miocardio, hospitalización por falla cardíaca, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, o enfermedad vascular periférica, no demostraron una diferencia significativa entre AMLOC y placebo.

Tabla 1. Incidencia de Resultados Clínicos Significativos para CAMELOT

Resultados Clínicos	AMLOC (n = 663)	Placebo (n = 655)	Reducción de Riesgo (valor p)
N (%)			
Punto final primario compuesto CV	110 (16,6)	151 (23,1)	31% (0,003)
Hospitalización por Angina*	51 (7,7)	84 (12,8)	42% (0,002)
Revascularización Coronaria*	78 (11,8)	103 (15,7)	27% (0,033)

* Total de pacientes con estos eventos

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase II-IV NYHA, han mostrado que la amlodipina no produce un deterioro clínico, evaluado mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección ventricular izquierda y la sintomatología clínica (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso).

Uso en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad)

Se aleatorizó a 268 pacientes hipertensos de 6 a 17 años de edad para recibir amlodipina 2,5 ó 5 mg una vez al día durante 4 semanas, en primer lugar, y luego se los volvió a aleatorizar para recibir nuevamente la misma dosis o el placebo durante otras 4 semanas. Los pacientes que recibieron 5 mg al término de las 8 semanas tuvieron una presión arterial inferior que los que en la segunda etapa fueron aleatorizados para recibir el placebo. Es difícil interpretar la magnitud del efecto del tratamiento, pero probablemente es menos de 5 mmHg sobre la sistólica con la dosis de 5 mg. Los eventos adversos fueron similares a los que se observan en los adultos.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, la amlodipina es bien absorbida obteniéndose niveles máximos en sangre entre 6 y 12 horas post-dosis. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre 64% y 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg.

Los estudios realizados *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97.5% de amlodipina circulante se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.

La absorción de la amlodipina no es afectada por la ingesta de comida.

Biotransformación / Eliminación

La vida media de eliminación terminal en plasma es de aproximadamente 35 a 50 horas y concuerda con la dosificación de una vez por día. Los niveles estables (steady state) en plasma se alcanzan después de 7 a 8 días de dosificación consecutiva. La amlodipina es extensamente metabolizada a metabolitos inactivos en el hígado excretándose un 10% como droga sin cambios y un 60% como metabolitos, en la orina.

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1


 PFIZER S.R.L.
 IF-2017-05770914-4-APN-DERM#ANMAT
 Co-Directora Técnica
 Apoderada Legal

**Uso en Ancianos**

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de la amlodipina es similar en ancianos y sujetos jóvenes. En pacientes ancianos el clearance de la amlodipina tiende a disminuir con un consecuente incremento en el área bajo la curva (AUC) y de la vida media de eliminación. Los incrementos en AUC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo etario estudiado.

Uso en Niños

Sesenta y dos pacientes hipertensos de 6 a 17 años de edad recibieron dosis de amlodipina de 1,25 mg a 20 mg. El clearance y el volumen de distribución, ajustados en función del peso, fueron similares a los valores que se observan en los adultos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis usual inicial de AMLOC es de 5 mg una vez por día (tanto para la hipertensión arterial como para la angina de pecho). La dosis puede ser aumentada a un máximo de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La dosis recomendada para pacientes con arteriopatía coronaria es de 5-10 mg una vez al día. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes debió recibir la dosis de 10 mg (*ver Propiedades farmacodinámicas - Uso en pacientes con Enfermedad Coronaria*).

En los estudios realizados no fue necesario un ajuste de la dosificación de AMLOC al administrar concomitantemente diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Uso en Ancianos

Se recomiendan regímenes de dosis normales. La amlodipina es igualmente bien tolerada a dosis similares en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes.

Uso en Niños

La dosis oral antihipertensiva efectiva en los pacientes pediátricos de 6-17 años es de 2,5 mg a 5 mg una vez al día. No se han estudiado dosis superiores a 5 mg diarios en los pacientes pediátricos (*ver Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

Se desconoce el efecto de la amlodipina sobre la presión arterial en pacientes menores de 6 años.

Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Hepática

Ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso.

Uso en Insuficiencia Renal

La amlodipina puede ser usada en tales pacientes a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipina no están correlacionados con el grado de deterioro renal. La amlodipina no es dializable.

CONTRAINDICACIONES

AMLOC está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas (amlodipina es una dihidropiridina bloqueante de los canales de calcio) o a cualquier otro de sus componentes inertes.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Ya que la vasodilatación inducida por AMLOC es gradual al comienzo, raramente se ha informado hipotensión aguda luego de la administración oral de AMLOC. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar AMLOC, como con cualquier otro vasodilatador periférico, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa.

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
IF-2017-25770214-4-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva

En general, los bloqueantes de los canales de calcio deben ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE), diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV New York Heart Association (NYHA) a los cuales se administraron digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ha demostrado que la amlodipina no causa un aumento en el riesgo de mortalidad o de mortalidad o morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio prolongado de seguimiento, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV New York Heart Association (NYHA) sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos que sugirieran una enfermedad isquémica subyacente, en dosis estables de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos y diuréticos, la amlodipina no tuvo efecto sobre la mortalidad total o cardiovascular. En la misma población se asoció a la amlodipina con más informes de edema pulmonar a pesar de no haber diferencia significativa en la incidencia de agravamiento de la insuficiencia cardíaca comparada con el placebo.

Mayor Riesgo de Angina y/o Infarto de miocardio

Raramente algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedad arterial coronaria obstructiva severa, han desarrollado frecuencia aumentada documentada, duración y/o severidad de la angina o el infarto de miocardio al comenzar la terapia con bloqueantes de los canales de calcio o al aumentar la dosis. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Como con todos los antagonistas de los canales de calcio, la vida media de AMLOC está prolongada en los pacientes con deterioro de la función hepática y no se han establecido aún las dosis recomendadas. Por lo tanto, esta droga debe ser administrada con cautela en estos pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de tratamiento

La amlodipina ha sido administrada con seguridad con diuréticos tiazídicos, alfa bloqueantes, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos y drogas hipoglucemiantes orales.

Datos *in vitro* de estudios con plasma humano indican que la amlodipina no tiene efecto sobre la unión a proteínas del grupo de drogas evaluadas (digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina).

Simvastatina: La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola.

Controlar la dosis de simvastatina en pacientes tratados con 20 mg diarios de amlodipina.

Jugo de pomelo: La coadministración de 240 ml de jugo de pomelo con una dosis oral única de 10 mg de amlodipina, en 20 voluntarios sanos, no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipina. El estudio no permitió investigar los efectos del polimorfismo genético de CYP3A4, la principal enzima responsable del metabolismo de amlodipina, por lo tanto la administración de amlodipina con pomelo o jugo de pomelo no está recomendada dado que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes provocando un aumento del efecto de disminución de la presión sanguínea.

Inhibidores CYP3A4: La coadministración de una dosis de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipina en pacientes ancianos hipertensos (69 a 87 años de edad), dió como resultado un aumento del 57% en la exposición sistémica de amlodipina. La coadministración de eritromicina en voluntarios sanos (18 a 43 años de edad), no modificó significativamente la exposición sistémica de amlodipina (22% de aumento en el área bajo la curva de concentración versus tiempo [AUC]). A pesar de que la

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2017-2577091-1-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, las variaciones farmacocinéticas pueden ser más pronunciadas en pacientes ancianos. Los potentes inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar la concentración plasmática de amlodipina en un mayor grado que el diltiazem. Amlodipina debe ser utilizada con precaución cuando se administra con inhibidores de CYP3A4.

Claritromicina: La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Hay un mayor riesgo de sufrir hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipina. Se recomienda el cuidado atento de los pacientes cuando se coadministra amlodipina con claritromicina.

Inductores CYP3A4: No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores de CYP3A4 con amlodipina. La presión sanguínea se debe monitorear cuidadosamente cuando la amlodipina es coadministrada con inductores de la CYP3A4.

Estudios especiales: Efecto de otros agentes sobre la amlodipina

- Cimetidina: la coadministración de cimetidina con amlodipina no alteró la farmacocinética de la amlodipina.
- Aluminio/Magnesio (antiácido): la coadministración de un antiácido con aluminio/magnesio con una dosis única de amlodipina no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de la amlodipina.
- Sildenafil: una dosis única de sildenafil en individuos con hipertensión esencial no tuvo efecto alguno sobre los parámetros farmacocinéticos de la amlodipina. Cuando la amlodipina y el sildenafil fueron usados en combinación, cada agente ejerció independientemente su efecto reductor de la presión arterial.

Estudios Especiales: Efecto de la amlodipina sobre otros agentes

- Atorvastatina: la coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de atorvastatina no causaron un cambio significativo en los parámetros farmacocinéticos del estado estable de la atorvastatina.
- Digoxina: la coadministración de amlodipina con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o el clearance renal de digoxina en voluntarios sanos.
- Etanol (alcohol): dosis únicas o múltiples de 10 mg de amlodipina no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.
- Warfarina: la coadministración de amlodipina con warfarina no alteró el tiempo de protrombina en respuesta a la warfarina.
- Ciclosporina: no se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos o en otras poblaciones con excepción de pacientes de trasplante renal. Varios estudios en pacientes de trasplante renal informan que la coadministración de amlodipina con ciclosporina afecta las concentraciones pico de ciclosporina desde ningún cambio hasta un aumento promedio del 40%. Debe considerarse el monitoreo de los niveles de ciclosporina en pacientes de trasplante renal que reciben amlodipina.
- Tacrolimus: existe un riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se lo coadministra con amlodipina. Para evitar la toxicidad por tacrolimus, la administración de amlodipina en un paciente tratado con tacrolimus requiere el monitoreo de los niveles de tacrolimus en sangre y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.
- Inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR): Los inhibidores de la mTOR, como el sirolimus, temsirolimus y everolimus, son substratos de CYP3A. La amlodipina es un inhibidor débil de CYP3A. Cuando se usa concomitantemente con inhibidores de mTOR, la amlodipina puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio: ninguna conocida.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Saura Quintana
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
IF-2017-25770214-APN-DERM#ANMAT

Las ratas y los ratones tratados con amlodipina maleato en la dieta durante un máximo de 2 años, a concentraciones calculadas para brindar niveles de dosis diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día de amlodipina, no presentaron evidencias de efectos carcinogénicos del fármaco. En los ratones, la dosis más alta, en base a mg/m², fue similar a la máxima dosis humana recomendada de 10 mg de amlodipina/día. En las ratas, la máxima dosis, en base a mg/m², fue aproximadamente el doble de la máxima dosis humana recomendada.

Los estudios de mutagénesis realizados con amlodipina maleato no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel genético o cromosómico.

No se observaron efectos sobre la fertilidad de las ratas que recibieron amlodipina maleato por vía oral (los machos durante 64 días y las hembras durante 14 días previos al apareamiento) en dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (8 veces la máxima dosis humana recomendada de 10 mg/día en base a mg/m²).

Embarazo y Lactancia

No se ha determinado la inocuidad de AMLOC en el embarazo o la lactancia en humanos. En los estudios reproductivos llevados a cabo en animales, AMLOC no ha demostrado toxicidad, excepto una demora en el inicio del parto y prolongar el trabajo de parto en las ratas a un nivel de dosis 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos. De acuerdo con estos resultados, el uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no existe una alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí conlleva un riesgo mayor para la madre y el feto. No se evidenció efecto alguno sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipina.

La experiencia en humanos, indica que la amlodipina se secreta en la leche materna. La concentración media de la proporción leche/plasma en 31 mujeres lactantes con hipertensión inducida por el embarazo, fue de 0.85, luego de una administración inicial de amlodipina de 5 mg, una vez al día, que se ajustó de acuerdo a la necesidad del paciente (dosis diaria media y dosis diaria ajustada por peso corporal: 6 mg y 98,7 mcg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipina en el lactante a través de la leche materna fue de 4,17 mcg/Kg.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJO Y USO DE MAQUINARIAS

La experiencia clínica con la amlodipina indica que es poco probable que afecte la capacidad del paciente para manejar o utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

La amlodipina es bien tolerada. En los estudios clínicos controlados con placebo que involucraron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos indeseables
<i>Desórdenes del Sistema Nervioso:</i>	dolor de cabeza, mareos, somnolencia
<i>Desórdenes cardíacos</i>	palpitaciones
<i>Desórdenes vasculares</i>	rubor
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	dolor abdominal, náuseas
<i>Cuerpo en general y desórdenes en el sitio de administración</i>	edema, fatiga

En estos estudios clínicos no se han observado ningún patrón de anomalías en pruebas de laboratorio, relacionadas a la amlodipina, que sean clínicamente significativas.

Efectos adversos menos comúnmente observados tras la comercialización del medicamento incluyeron:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos indeseables
<i>Desórdenes sanguíneos y linfáticos</i>	leucopenia, trombocitopenia
<i>Desórdenes metabólicos y nutricionales</i>	hiperglicemia

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
IF-2017-2577021-4 APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



común de retiro del estudio fue la hipertensión no controlada. No se registraron retiros del estudio a causa de anomalías de laboratorio. No hubo alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis de la droga puede provocar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha reportado marcada y probablemente prolongada hipotensión sistémica e inclusive también shock de evolución fatal.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos en forma inmediata o hasta 2 horas después de la ingesta de 10 mg de amlodipina, ha demostrado reducir la absorción de amlodipina. El lavado gástrico puede resultar útil en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa debida a sobredosis de AMLOC, requiere apoyo cardiovascular activo, incluyendo monitoreo frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y control del volumen del fluido circulante y de la producción de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no exista ninguna contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir el efecto de los bloqueantes de los canales de calcio. La diálisis probablemente no tenga ningún beneficio debido a que AMLOC posee una elevada capacidad de unión a las proteínas plasmáticas.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACION

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

AMLOC 5 mg se presentan en envases que contienen 30 y 60 tabletas.

AMLOC 10 mg se presentan en envases que contienen 20, 30 y 60 tabletas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.008.

PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de la última revisión: .../.../...

LPD: 10/Mar/2017

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

En Uruguay

Importado y representado por Warner Lambert del Uruguay S.A. - Cebollati 1474 of. 302 - Montevideo.

DT-QF Laura Conti

LLD_Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
IF-2017-23702-4-APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25770214-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Octubre de 2017

Referencia: 11491-17-1 PROSPECTO AMLOC CERT 39008

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.27 15:53:08 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.27 15:53:09 -03'00'

**PROYECTO DE PROSPECTO**

AMLOC ODT
AMLODIPINA
Comprimidos de dispersión oral

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de dispersión oral contiene:

	AMLOC ODT 5 mg	AMLOC ODT 10 mg
Amlodipina (como besilato)	5 mg	10 mg
D-Manitol+Crospovidona+Polivinilacetato+Povidona	132,5 mg	124,3 mg
Crospovidona	3,00 mg	3,00 mg
Aroma de Peppermint	0,23 mg	0,20 mg
Acesulfame potásico	1,65 mg	1,50 mg
Sacarina sódica	0,23 mg	0,35 mg
Croscarmelosa sódica	3,00 mg	3,00 mg
Estearil fumarato de sodio	2,45 mg	3,75 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Bloqueante de los canales lentos de calcio con acción antihipertensiva y antianginosa.

INDICACIONES**Hipertensión**

AMLOC ODT (amlodipina) está indicado como droga de primera elección para el tratamiento de la hipertensión arterial y puede ser utilizado como único agente para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. Los pacientes que no han sido controlados adecuadamente con un agente antihipertensivo único, pueden beneficiarse con la adición de AMLOC ODT, el cual ha sido utilizado en combinación con diuréticos tiazídicos, agentes bloqueantes beta-adrenérgicos o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Arteriopatía coronaria

La amlodipina está indicada para reducir el riesgo de hospitalización a causa de angina y reducir el riesgo de procedimientos de revascularización coronaria.

Angina estable crónica

AMLOC ODT está indicado como tratamiento de primera elección en la isquemia miocárdica, ya sea debida a obstrucción fija (angina estable) y/o vasoespasmo/vasoconstricción (angina de Prinzmetal o variante) de la vasculatura coronaria. AMLOC ODT puede ser utilizado, cuando la clínica del paciente sugiera un posible componente vasoespástico/vasoconstrictor, aún donde no se haya confirmado vasoespasmo/vasoconstricción. AMLOC ODT puede ser utilizado tanto como monoterapia como en combinación con otras drogas anti-anginosas en los pacientes con angina que son refractarios a los nitratos y/o dosis adecuadas de beta-bloqueantes.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**Propiedades farmacodinámicas**

Código ATC: C08C A01

La amlodipina es inhibidora del flujo de los iones de calcio (bloqueante del canal lento o antagonista de los iones calcio) y del flujo transmembrana de los iones de calcio hacia el interior de la musculatura cardíaca y vascular lisa.

El mecanismo de la acción antihipertensiva de la amlodipina se debe a un efecto relajante directo sobre la musculatura vascular lisa. El mecanismo exacto mediante el cual la amlodipina alivia la angina

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1


PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aprobada Legal

IF-2017-5770-02-APN-DERM#ANMAT



no se ha determinado completamente, pero reduce la carga isquémica total mediante las siguientes acciones:

1. La amlodipina dilata las arteriolas periféricas y, por lo tanto, reduce la resistencia periférica total (post-carga) en contra de la cual trabaja el corazón. Dado que la frecuencia cardíaca permanece estable, esta "descarga" del corazón reduce el consumo de energía miocárdica y el requerimiento de oxígeno.
2. El mecanismo de acción de la amlodipina, probablemente, involucra la dilatación de las arterias coronarias principales y las arteriolas coronarias, tanto en las regiones normales como en las isquémicas. Esta dilatación aumenta el suministro de oxígeno miocárdico en los pacientes con espasmo de las arterias coronarias (angina de Prinzmetal o variante) y atenúa la vasoconstricción coronaria inducida por el cigarrillo.

En los pacientes con hipertensión, la dosificación de una vez al día, proporciona reducciones clínicamente significativas en la presión arterial, tanto en las posiciones supina como de pie durante las 24 horas. La hipotensión aguda no es una característica de la administración de amlodipina debido al comienzo de acción lento de la droga.

En los pacientes con angina, la administración de amlodipina una vez por día, incrementa el tiempo total de ejercicio, el tiempo hasta la aparición de angina, y el tiempo anterior a la aparición de 1 mm en la depresión del segmento ST y decrece la frecuencia de ataques anginosos y el consumo de comprimidos de nitroglicerina.

La amlodipina no ha sido asociada con ningún efecto metabólico adverso o cambios en los lípidos plasmáticos y es adecuada en pacientes con asma, diabetes mellitus y gota.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración oral de dosis terapéuticas, la amlodipina es bien absorbida obteniéndose niveles máximos en sangre entre 6 y 12 horas post-dosis. La biodisponibilidad absoluta ha sido estimada entre 64% y 80%. El volumen de distribución es aproximadamente de 21 l/kg. Los estudios realizados *in vitro* han demostrado que aproximadamente el 97,5% de amlodipina circulante se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.

La absorción de la amlodipina no es afectada por la ingesta de comida.

Biotransformación / Eliminación

La vida media de eliminación terminal en plasma es de aproximadamente 35 a 50 horas y concuerda con la dosificación de una vez por día. Los niveles estables (steady state) en plasma se alcanzan después de 7 a 8 días de dosificación consecutiva. La amlodipina es extensamente metabolizada a metabolitos inactivos en el hígado excretándose un 10% como droga sin cambios y un 60% como metabolitos, en la orina.

Uso en Ancianos

El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas pico de la amlodipina es similar en ancianos y sujetos jóvenes. En pacientes ancianos el clearance de la amlodipina tiende a disminuir con un consecuente incremento en el área bajo la curva (AUC) y de la vida media de eliminación. Los incrementos en AUC y la vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo etario estudiado.

Uso en Niños

Sesenta y dos pacientes hipertensos de 6 a 17 años de edad recibieron dosis de amlodipina de 1,25 mg a 20 mg. El clearance y el volumen de distribución, ajustados en función del peso, fueron similares a los valores que se observan en los adultos.

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic

IF-2017-07-00000000-2-APN-DERM#ANMAT
Aprobada Legal

Estudios clínicos**Uso en pacientes con Enfermedad Coronaria**

Los efectos de la amlodipina sobre la morbilidad y mortalidad, la progresión de la aterosclerosis coronaria y la aterosclerosis carotídea fueron estudiadas en el estudio PREVENT (Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of AMLOC Trial: estudio clínico de evaluación prospectiva aleatorizado de los efectos vasculares de la amlodipina). Este estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluyó 825 pacientes con enfermedad arterial coronaria definida por angiografía, que fueron seguidos durante 3 años. La población incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (45%) angioplastia transluminal coronaria (ATC) (42%) o antecedentes de angina (69%). La severidad de la enfermedad arterial coronaria estuvo entre: enfermedad de un vaso (45% de los pacientes) a enfermedad de más de tres vasos (21%). Se excluyó del estudio a los pacientes con hipertensión no controlada (Presión arterial diastólica > 95 mmHg). Los eventos cardiovasculares mayores fueron adjudicados en forma ciega por un comité de puntos finales. Aunque no hubo efectos demostrables sobre la progresión de las lesiones coronarias, la amlodipina detuvo la progresión del engrosamiento del espesor de las capas íntima y media carotídeas. Se observó una reducción significativa (del 31%) en los pacientes tratados con amlodipina en el punto final combinado de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, ATC, cirugía de revascularización miocárdica (CRM), hospitalización por angina inestable y agravamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes tratados con amlodipina también se observó una reducción significativa (del 42%) en los procedimientos de revascularización (ATC y CRM). Se observaron menos hospitalizaciones (reducción del 33%) debidas a angina inestable en pacientes tratados con amlodipina que en el grupo que recibió placebo.

El estudio clínico CAMELOT (Comparación de Amlodipina versus Enalapril para Limitar las Ocurrencias de Trombosis) incluyó 1318 pacientes con enfermedad arterial coronaria recientemente documentada por angiografía, sin enfermedad del tronco de la arteria coronaria izquierda y sin falla cardíaca o fracción de eyección <40%. Los pacientes fueron aleatorizados a tratamiento doble ciego con AMLOC (5 mg - 10 mg una vez por día) o placebo, además del cuidado estándar con aspirina (89%), estatinas (83%), beta bloqueantes (74%), nitroglicerina (50%), anticoagulantes (40%) y diuréticos (32%), pero se excluyeron otros bloqueantes de los canales de calcio. La duración promedio del seguimiento fue de 19 meses. El punto final primario compuesto fue el tiempo a la aparición de uno de los siguientes eventos: hospitalización por angina de pecho, revascularización coronaria, infarto de miocardio, muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, hospitalización por falla cardíaca, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, o enfermedad vascular periférica. Los primeros eventos que ocurrieron con los grupos de AMLOC y placebo fueron de 110 (16,6%) y 151 (23,1%), respectivamente, con un hazard ratio de 0,691 (95% IC: 0,540-0,884, $p=0,003$). El resultado de este estudio se debió en gran medida a la prevención de las hospitalizaciones por angina y a la prevención en procedimientos de revascularización (ver Tabla 1). En un subestudio angiográfico del CAMELOT ($n=274$), no hubo diferencia significativa entre amlodipina y placebo sobre el cambio de volumen del ateroma en la arteria coronaria, de acuerdo con lo evaluado por ultrasonido intravascular.

Los resultados clínicos significativos del punto final primario compuesto se presentan en la Tabla 1. Los demás componentes del punto final primario, que incluyeron muerte cardiovascular, paro cardíaco resucitado, infarto de miocardio, hospitalización por falla cardíaca, accidente cerebrovascular/accidente isquémico transitorio, o enfermedad vascular periférica, no demostraron una diferencia significativa entre AMLOC y placebo.

Tabla 1. Incidencia de Resultados Clínicos Significativos para CAMELOT

Resultados Clínicos N (%)	AMLOC (n = 663)	Placebo (n = 655)	Reducción de Riesgo (valor p)
Punto final primario compuesto CV	110 (16,6)	151 (23,1)	31% (0,003)

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Acreditada Legal

IF-2017-25770132-APN-DERM#ANMAT

Hospitalización por Angina*	51 (7,7)	84 (12,8)	42% (0,002)
Revascularización Coronaria*	78 (11,8)	103 (15,7)	27% (0,033)

* Total de pacientes con estos eventos

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Estudios hemodinámicos y ensayos clínicos controlados basados en el ejercicio en pacientes con insuficiencia cardíaca Clase II-IV NYHA, han mostrado que la amlodipina no produce un deterioro clínico, evaluado mediante la tolerancia al ejercicio, la fracción de eyección ventricular izquierda y la sintomatología clínica (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO).

Hipertensión arterial

La tasa de eficiencia en la hipertensión arterial esencial (más que "Descenso", se excluyen los casos no calificables) fue del 85,8% (467/544 casos). Por otra parte, se ha evidenciado una tasa de eficiencia de 80,0% (28/35 casos), en la hipertensión arterial complicada con disfunción renal y 88,9% (8/9 casos), en la hipertensión arterial grave.

Trescientos cinco pacientes que evidenciaron presión arterial sistólica mayor a 140 mmHg luego de administrar 5 mg de amlodipina una vez al día durante 8 semanas, fueron divididos en dos grupos; y se administraron 10 mg o 5 mg de amlodipina por única vez al día durante 8 semanas siendo los valores promedios de modificación de la presión arterial sistólica desde la línea basal de: disminución 13,7 mmHg en el grupo de 10 mg, y disminución de 7,0 mmHg en el grupo de 5 mg, comprobándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. Además, se realizó un estudio de administración por período prolongado de 10 mg de amlodipina por única vez al día como prueba continua durante un total de 52 semanas evidenciando un valor promedio de 15,6 mmHg de modificación de la presión arterial sistólica desde la línea basal.

Angina de pecho

La tasa de eficiencia en angina de pecho (más que "Mejoría", se excluyen los casos no calificables) fue del 74,0% (108/146 casos). La tasa de eficiencia según el tipo de enfermedad fue del 82,0% (73/89 casos), en la angina de pecho de esfuerzo y, 61,4% (35/57 casos), en la angina de pecho de esfuerzo y reposo.

Administración en ancianos

La tasa de eficiencia en ancianos (mayores de 70 años) al administrar comprimidos de amlodipina besilato fue del 86,5% (45/52 casos) en la hipertensión arterial y, del 82,8% (24/29 casos), en la angina de pecho. La tasa de manifestación de efectos secundarios fue de 3,8% y alteraciones de análisis clínicos fue de 3,0%. Los principales efectos secundarios fueron los mareos y los cambios de valores de análisis clínicos fueron la elevación de AST (GOT), ALT (GPT), y fosfatasa alcalina entre otros.

Uso en pacientes pediátricos (6 a 17 años de edad)

Se aleatorizó a 268 pacientes hipertensos de 6 a 17 años de edad para recibir amlodipina 2,5 ó 5 mg una vez al día durante 4 semanas, en primer lugar, y luego se los volvió a aleatorizar para recibir nuevamente la misma dosis o el placebo durante otras 4 semanas. Los pacientes que recibieron 5 mg al término de las 8 semanas tuvieron una presión arterial inferior que los que en la segunda etapa fueron aleatorizados para recibir el placebo. Es difícil interpretar la magnitud del efecto del tratamiento, pero probablemente es menos de 5 mmHg sobre la sistólica con la dosis de 5 mg. Los eventos adversos fueron similares a los que se observan en los adultos.

Otros

La administración de amlodipina besilato durante 12 semanas en los pacientes con hipertensión arterial esencial y diabetes mellitus asociada no ha influido en el metabolismo glucídico.

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1


 PFIZER S.R.L.
 Verónica Paula Simunic
 Cc: Directora Técnica
 Aprobada Legal

IF-2017-02-01-2-APN-DERM#ANMAT

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis usual inicial de AMLOC ODT es de 5 mg una vez por día (tanto para la hipertensión arterial como para la angina de pecho). La dosis puede ser aumentada a un máximo de 10 mg dependiendo de la respuesta individual del paciente.

La dosis recomendada para pacientes con arteriopatía coronaria es de 5-10 mg una vez al día. En los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes debió recibir la dosis de 10 mg (*ver Propiedades farmacodinámicas - Uso en pacientes con Enfermedad Coronaria*).

En los estudios realizados no fue necesario un ajuste de la dosificación de amlodipina al administrar concomitantemente diuréticos tiazídicos, beta-bloqueantes e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Forma de administración

Colocar el comprimido de AMLOC ODT encima de la lengua, humedeciéndolo con la saliva. El mismo debe ser ingerido con saliva, sin masticar. También puede ser ingerido con agua.

AMLOC ODT se desintegra en la boca, debe ser tragado con saliva o con agua ya que no es absorbido por la mucosa bucal.

Los comprimidos deben ser ingeridos inmediatamente una vez retirados del blister.

Uso en Ancianos

Se recomiendan regímenes de dosis normales. La amlodipina es igualmente bien tolerada a dosis similares en pacientes mayores que en pacientes más jóvenes.

Dado que, en general, no es recomendable el descenso excesivo de la presión en ancianos, unido a que la concentración sanguínea es alta en los estudios farmacocinéticos de sujetos ancianos y comprobada la tendencia de prolongar la vida media de concentración sanguínea, se debe administrar con cuidado iniciando su administración desde dosis bajas (2,5 mg/día), observando el estado del paciente.

Uso en Niños

No ha sido determinada la seguridad en la administración en bebés con bajo peso al nacer, neonatos, lactantes e infantes menos de 6 años. Hay escasa experiencia clínica en su utilización.

La dosis oral antihipertensiva efectiva en los pacientes pediátricos de 6-17 años es de 2.5 mg a 5 mg una vez al día. No se han estudiado dosis superiores a 5 mg diarios en los pacientes pediátricos (*ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS*).

Uso en Pacientes con Deterioro de la Función Hepática

Ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO.

Uso en Insuficiencia Renal

La amlodipina puede ser usada en tales pacientes a dosis normales. Los cambios en las concentraciones plasmáticas de amlodipina no están correlacionados con el grado de deterioro renal. La amlodipina no es dializable.

CONTRAINDICACIONES

AMLOC ODT está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a las dihidropiridinas (amlodipina es una dihidropiridina bloqueante de los canales de calcio) o a cualquier otro de sus componentes inertes. AMLOC ODT está contraindicado en mujeres embarazadas o que pudieran estarlo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Debido a la manifestación lenta del efecto de la amlodipina, no se puede esperar su efecto en cuadros de angina de pecho inestable que requieran tratamiento de emergencia.

Administrar cuidadosamente en los siguientes pacientes:

- Pacientes con hipotensión arterial excesiva (existe riesgo de disminuir aún más la presión sanguínea).

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1



Pfizer S.R.L.

Verónica Paula Simunic

Co-Directora Técnica

Apoderada Legal

IF-2017-05-0152-APN-DERM#ANMAT

- Pacientes con disfunción hepática. Debido a que la amlodipina se metaboliza principalmente en el hígado, en pacientes con disfunción hepática puede prolongar la vida media de concentración sanguínea e incrementar el área bajo la curva (AUC) de concentración sanguínea-tiempo. Existe la posibilidad de elevar la tasa de presentación de efectos colaterales con la administración de altas dosis (10 mg); en caso de aumentar la dosis, administrar con cuidado.
- Ancianos (ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN, Uso en Ancianos).
- Pacientes con trastorno severo de la función renal. Generalmente, en pacientes con disfunción renal, la disminución de la presión puede acompañarse con descenso de la función renal.

Cuidados básicos principales:

Debido a que pueden presentarse mareos originados del efecto hipotensor, se debe tener precaución en los casos de trabajos en alturas o en el manejo de maquinarias que se asocian a riesgos, como la conducción de automóviles.

Debido a que la amlodipina posee una vida media de concentración sanguínea prolongada, se puede constatar el efecto hipotensor lento luego de suspender su administración; en caso de utilizar otros medicamentos hipotensores luego de suspender el presente fármaco, deben administrarse con cuidado prestando atención a la dosis junto con los intervalos de administración y observando el estado del paciente.

Otras precauciones

Ya que la vasodilatación inducida por amlodipina es gradual al comienzo, raramente se ha informado hipotensión aguda luego de la administración oral de amlodipina. Sin embargo, se debe tener precaución al administrar amlodipina, como con cualquier otro vasodilatador periférico, particularmente en pacientes con estenosis aórtica severa.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Congestiva

En general, los bloqueantes de los canales de calcio deben ser usados con precaución en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Un estudio controlado con placebo (PRAISE), diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV New York Heart Association (NYHA) a los cuales se administraron digoxina, diuréticos e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ha demostrado que la amlodipina no causa un aumento en el riesgo de mortalidad o de mortalidad o morbilidad combinadas en pacientes con insuficiencia cardíaca.

En un estudio prolongado de seguimiento, controlado con placebo (PRAISE-2) de amlodipina en pacientes con insuficiencia cardíaca clase III-IV New York Heart Association (NYHA) sin síntomas clínicos o hallazgos objetivos que sugirieran una enfermedad isquémica subyacente, en dosis estables de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, digitálicos y diuréticos, la amlodipina no tuvo efecto sobre la mortalidad total o cardiovascular. En la misma población se asoció a la amlodipina con más informes de edema pulmonar, a pesar de no haber diferencia significativa en la incidencia de agravamiento de la insuficiencia cardíaca comparada con el placebo.

Mayor Riesgo de Angina y/o Infarto de miocardio

Raramente algunos pacientes, particularmente aquellos con enfermedad arterial coronaria obstructiva severa, han desarrollado frecuencia aumentada documentada, duración y/o severidad de la angina o el infarto de miocardio al comenzar la terapia con bloqueantes de los canales de calcio o al aumentar la dosis. Se desconoce el mecanismo de este efecto.

Uso en pacientes con deterioro de la función hepática

Como con todos los antagonistas de los canales de calcio, la vida media de la amlodipina está prolongada en los pacientes con deterioro de la función hepática y no se han establecido aún las dosis recomendadas. Por lo tanto, esta droga debe ser administrada con cautela en estos pacientes.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de tratamiento

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

Co-Directora Técnica
Aprobada Legal

IF-2017-25770132-APN-DERM#ANMAT



La amlodipina ha sido administrada con seguridad con diuréticos tiazídicos, alfa bloqueantes, beta bloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, nitratos de acción prolongada, nitroglicerina sublingual, drogas antiinflamatorias no esteroideas, antibióticos y drogas hipoglucemiantes orales.

Datos *in vitro* de estudios con plasma humano indican que la amlodipina no tiene efecto sobre la unión a proteínas del grupo de drogas evaluadas (digoxina, fenitoína, warfarina e indometacina).

Simvastatina: La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina causó un aumento del 77% en la exposición a simvastatina en comparación con simvastatina sola.

Controlar la dosis de simvastatina en pacientes tratados con 20 mg diarios de amlodipina.

Jugo de pomelo: La coadministración de 240 ml de jugo de pomelo con una dosis oral única de 10 mg de amlodipina, en 20 voluntarios sanos, no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de amlodipina. El estudio no permitió investigar los efectos del polimorfismo genético de CYP3A4, la principal enzima responsable del metabolismo de amlodipina, por lo tanto la administración de amlodipina con pomelo o jugo de pomelo no está recomendada dado que la biodisponibilidad puede aumentar en algunos pacientes provocando un aumento del efecto de disminución de la presión sanguínea.

Inhibidores CYP3A4: La coadministración de una dosis de 180 mg diarios de diltiazem con 5 mg de amlodipina en pacientes ancianos hipertensos (69 a 87 años de edad), dio como resultado un aumento del 57% en la exposición sistémica de amlodipina. La coadministración de eritromicina en voluntarios sanos (18 a 43 años de edad), no modificó significativamente la exposición sistémica de amlodipina (22% de aumento en el área bajo la curva de concentración versus tiempo [AUC]). A pesar de que la relevancia clínica de estos hallazgos es incierta, las variaciones farmacocinéticas pueden ser más pronunciadas en pacientes ancianos. Los potentes inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, ritonavir) pueden aumentar la concentración plasmática de amlodipina en un mayor grado que el diltiazem. Amlodipina debe ser utilizada con precaución cuando se administra con inhibidores de CYP3A4.

Claritromicina: La claritromicina es un inhibidor de CYP3A4. Hay un mayor riesgo de sufrir hipotensión en pacientes que reciben claritromicina con amlodipina. Se recomienda el cuidado atento de los pacientes cuando se coadministra amlodipina con claritromicina.

Inductores CYP3A4: No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores de CYP3A4 con amlodipina. La presión sanguínea se debe monitorear cuidadosamente cuando la amlodipina es coadministrada con inductores de la CYP3A4.

Estudios especiales: Efecto de otros agentes sobre la amlodipina

- Cimetidina: la coadministración de cimetidina con amlodipina no alteró la farmacocinética de la amlodipina.
- Aluminio/Magnesio (antiácido): la coadministración de un antiácido con aluminio/magnesio con una dosis única de amlodipina no tuvo efecto significativo sobre la farmacocinética de la amlodipina.
- Sildenafil: una dosis única de sildenafil en individuos con hipertensión esencial no tuvo efecto alguno sobre los parámetros farmacocinéticos de la amlodipina. Cuando la amlodipina y el sildenafil fueron usados en combinación, cada agente ejerció independientemente su efecto reductor de la presión arterial.

Estudios Especiales: Efecto de la amlodipina sobre otros agentes

- Atorvastatina: la coadministración de dosis múltiples de 10 mg de amlodipina con 80 mg de atorvastatina no causaron un cambio significativo en los parámetros farmacocinéticos del estado estable de la atorvastatina.

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

IF-2017-0370132-APN-DERM#ANMAT

Apoderada Legal

- Digoxina: la coadministración de amlodipina con digoxina no cambió los niveles séricos de digoxina o el clearance renal de digoxina en voluntarios sanos.
- Etanol (alcohol): dosis únicas o múltiples de 10 mg de amlodipina no tuvieron efecto significativo sobre la farmacocinética del etanol.
- Warfarina: la coadministración de amlodipina con warfarina no alteró el tiempo de protrombina en respuesta a la warfarina.
- Ciclosporina: no se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con ciclosporina y amlodipina en voluntarios sanos o en otras poblaciones con excepción de pacientes de trasplante renal. Varios estudios en pacientes de trasplante renal informan que la coadministración de amlodipina con ciclosporina afecta las concentraciones pico de ciclosporina desde ningún cambio hasta un aumento promedio del 40%. Debe considerarse el monitoreo de los niveles de ciclosporina en pacientes de trasplante renal que reciben amlodipina.
- Tacrolimus: existe un riesgo de aumento de los niveles de tacrolimus en sangre cuando se lo coadministra con amlodipina. Para evitar la toxicidad por tacrolimus, la administración de amlodipina en un paciente tratado con tacrolimus requiere el monitoreo de los niveles de tacrolimus en sangre y el ajuste de la dosis de tacrolimus cuando sea apropiado.
- Inhibidores de la diana de rapamicina (mTOR): Los inhibidores de la mTOR, como el sirolimus, temsirolimus y everolimus, son sustratos de CYP3A. La amlodipina es un inhibidor débil de CYP3A. Cuando se usa concomitantemente con inhibidores de mTOR, la amlodipina puede aumentar la exposición de los inhibidores de mTOR.

Interacciones con Pruebas de Laboratorio: ninguna conocida.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Las ratas y los ratones tratados con amlodipina maleato en la dieta durante un máximo de 2 años, a concentraciones calculadas para brindar niveles de dosis diarias de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día de amlodipina, no presentaron evidencias de efectos carcinogénicos del fármaco. En los ratones, la dosis más alta, en base a mg/m², fue similar a la máxima dosis humana recomendada de 10 mg de amlodipina/día. En las ratas, la máxima dosis, en base a mg/m², fue aproximadamente el doble de la máxima dosis humana recomendada.

Los estudios de mutagénesis realizados con amlodipina maleato no revelaron efectos relacionados con el fármaco a nivel genético o cromosómico.

No se observaron efectos sobre la fertilidad de las ratas que recibieron amlodipina maleato por vía oral (los machos durante 64 días y las hembras durante 14 días previos al apareamiento) en dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (8 veces la máxima dosis humana recomendada de 10 mg/día en base a mg/m²).

Embarazo y Lactancia

No se ha determinado la inocuidad de la amlodipina en el embarazo o la lactancia en humanos. En los estudios reproductivos llevados a cabo en animales, la amlodipina no ha demostrado toxicidad, excepto una demora en el inicio del parto y prolongar el trabajo de parto en las ratas a un nivel de dosis 50 veces la dosis máxima recomendada en humanos. De acuerdo con estos resultados, el uso durante el embarazo sólo se recomienda cuando no existe una alternativa más segura y cuando la enfermedad en sí conlleva un riesgo mayor para la madre y el feto. No se evidenció efecto alguno sobre la fertilidad de ratas tratadas con amlodipina.

La experiencia en humanos, indica que la amlodipina se secreta en la leche materna. La concentración media de la proporción leche/plasma en 31 mujeres lactantes con hipertensión inducida por el embarazo, fue de 0.85, luego de una administración inicial de amlodipina de 5 mg, una vez al día, que se ajustó de acuerdo a la necesidad del paciente (dosis diaria media y dosis diaria ajustada por peso corporal: 6 mg y 98,7 mcg/kg, respectivamente). La dosis diaria estimada de amlodipina en el lactante a través de la leche materna fue de 4,17 mcg/Kg.

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.

Verónica Paula Simunic

IF-2017-07-00000000-2-APN-DERM#ANMAT
 Director Técnico
 Autorizada Legal

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE MANEJO Y USO DE MAQUINARIAS

La experiencia clínica con la amlodipina indica que es poco probable que afecte la capacidad del paciente para manejar o utilizar maquinarias.

REACCIONES ADVERSAS

La amlodipina es bien tolerada. En los estudios clínicos controlados con placebo que involucraron pacientes con hipertensión o angina, los efectos secundarios más comúnmente observados fueron:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos indeseables
<i>Desórdenes del Sistema Nervioso:</i>	dolor de cabeza, mareos, somnolencia
<i>Desórdenes cardiacos</i>	palpitaciones
<i>Desórdenes vasculares</i>	rubor
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	dolor abdominal, náuseas
<i>Cuerpo en general y desórdenes en el sitio de administración</i>	edema, fatiga

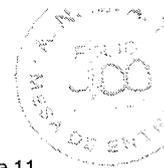
En estos estudios clínicos no se han observado ningún patrón de anomalías en pruebas de laboratorio, relacionadas a la amlodipina, que sean clínicamente significativas.

Efectos adversos menos comúnmente observados tras la comercialización del medicamento incluyeron:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos indeseables
<i>Desórdenes sanguíneos y linfáticos</i>	leucopenia, trombocitopenia
<i>Desórdenes metabólicos y nutricionales</i>	hiperglicemia
<i>Desórdenes psiquiátricos</i>	insomnio, alteraciones del humor
<i>Desórdenes del sistema nervioso</i>	hipertonía, hipoestesia/paraestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblor, desorden extrapiramidal
<i>Desórdenes de la visión</i>	deterioro visual
<i>Desórdenes auditivos y del laberinto</i>	tinnitus
<i>Desórdenes vasculares</i>	hipotensión, vasculitis
<i>Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	tos, disnea, rinitis
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	Cambios en el hábito intestinal, boca seca, dispepsia (incluida gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómitos
<i>Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo</i>	alopecia, hiperhidrosis, púrpura, decoloración de la piel, urticaria
<i>Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo</i>	artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia
<i>Desórdenes urinarios y renales</i>	polaquuria, desórdenes miccionales, nocturia
<i>Desórdenes mamarios y del sistema reproductivo</i>	ginecomastia, disfunción eréctil
<i>Cuerpo en general y desórdenes en el sitio de administración</i>	astenia, malestar, dolor
<i>Estudios Complementarios</i>	aumento/disminución del peso

Raramente el evento reportado fue la reacción alérgica, incluyendo prurito, erupción, angioedema y eritema multiforme.

También se han informado, muy infrecuentemente, hepatitis, ictericia y aumento de las enzimas hepáticas (en general consistente con colestasis). Se han informado algunos casos, asociados con la



utilización de la amlodipina, lo suficientemente severos que requirieron hospitalización. En muchos casos, es incierta la asociación causal.

Como con otros bloqueantes de los canales de calcio, los siguientes efectos adversos han sido informados infrecuentemente y no pueden ser distinguidos de la historia natural de la enfermedad de base: infarto de miocardio, arritmias (incluyendo bradicardia, taquicardia ventricular y fibrilación auricular) y dolor precordial.

Pacientes pediátricos (6-17 años de edad)

La amlodipina es bien tolerada por los niños. Los eventos adversos fueron similares a los que se observaron en los adultos. En un estudio realizado con 268 niños, los eventos adversos que se informaron con mayor frecuencia fueron:

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Efectos indeseables
Desórdenes del sistema nervioso	cefaleas, mareos
Desórdenes vasculares	vasodilatación
Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos	epistaxis
Desórdenes gastrointestinales	dolor abdominal
Cuerpo en general y desórdenes en el sitio de administración	astenia

La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Se registraron eventos adversos (predominantemente cefalea) en el 7,2% de los pacientes tratados con amlodipina 2,5 mg, en el 4,5% de los tratados con amlodipina 5 mg y en el 4,6% de los pacientes que recibieron el placebo. La causa más común de retiro del estudio fue la hipertensión no controlada. No se registraron retiros del estudio a causa de anomalías de laboratorio. No hubo alteraciones significativas de la frecuencia cardíaca.

SOBREDOSIFICACIÓN

Los datos disponibles sugieren que una sobredosis de la droga puede provocar vasodilatación periférica excesiva y posiblemente taquicardia refleja. Se ha reportado marcada y probablemente prolongada hipotensión sistémica e inclusive también shock de evolución fatal.

La administración de carbón activado a voluntarios sanos en forma inmediata o hasta 2 horas después de la ingesta de 10 mg de amlodipina, ha demostrado reducir la absorción de amlodipina. El lavado gástrico puede resultar útil en algunos casos. La hipotensión clínicamente significativa debida a sobredosis de amlodipina, requiere apoyo cardiovascular activo, incluyendo monitoreo frecuente de las funciones cardíaca y respiratoria, elevación de las extremidades y control del volumen del fluido circulante y de la producción de orina. Puede ser útil un vasoconstrictor para restaurar el tono vascular y la presión arterial, siempre que no exista ninguna contraindicación para su uso. El gluconato de calcio intravenoso puede ser beneficioso para revertir el efecto de los bloqueantes de los canales de calcio. La diálisis probablemente no tenga ningún beneficio debido a que la amlodipina posee una elevada capacidad de unión a las proteínas plasmáticas.

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

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4652-6666/2247
- Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648

CONSERVACION

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura no superior a 25 °C. Proteger de la humedad y la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

No utilizar después de la fecha de vencimiento.

PRESENTACIONES

AMLOC ODT 5 mg y 10 mg se presentan en envases que contienen 30 comprimidos de dispersión oral.

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co-Directora Técnica
Aprobada Legal

IF-2017-25770132-APN-DERM#ANMAT

ORIGINAL



Proyecto de Prospecto
AMLOC ODT, Comprimidos de dispersión oral

Página 11 de 11

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 39.008.

PFIZER SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de la última revisión: .../.../...
LPD: 10/Mar/2017

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000.

LLD-Arg_CDSv11.0_10Mar2017_v1

PFIZER S.R.L.
Verónica Paula Simunic
Co. Directora Técnica
IF-2017-037015-2-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-25770132-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Octubre de 2017

Referencia: 11491-17-1 PROSPECTO AMLOC ODT CERT 39008

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
o=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.27 15:52:54 -03'00'

Eduardo Vedovato
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.27 15:52:54 -03'00'