



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-256-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 9 de Enero de 2019

Referencia: EX-2018-49240741-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-49240741-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AMPLIACTIL / CLORPROMAZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLORPROMAZINA 25 mg y 100 mg, SOLUCIÓN INYECTABLE / CLORPROMAZINA 50 mg / 2 ml; aprobada por Certificado N° 15.861.

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 SANOFI-AVENTIS ARGENTINA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AMPLIACTIL / CLORPROMAZINA, Forma farmacéutica y

concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / CLORPROMAZINA 25 mg y 100 mg, SOLUCIÓN INYECTABLE / CLORPROMAZINA 50 mg / 2 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-56191509-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-56191732-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 15.861, 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 rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-49240741-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.01.09 10:06:22 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
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=CUI
3071517854
Date: 2019.01.09 10:06:33 -0300



PROYECTO DE PROSPECTO PARA PRESCRIPCIÓN

AMPLIACIL®
CLORPROMAZINA

Comprimidos recubiertos 25 mg y 100 mg - Industria argentina

Inyectable 50 mg/2 ml (2,5%) I.M. o I.V. en perfusión - Industria brasileña

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (PSI Lista IV)

COMPOSICIÓN

- Cada comprimido recubierto de 25 mg contiene:

Clorpromazina (como clorhidrato) 25 mg.

Excipientes. Alcohol 96% (v/v): 0,0192 ml., Almidón de maíz: 25 mg., Azúcar impalpable: 25 mg., Colorante amarillo ocaso: 0,0267 mg., Estearato de magnesio: 1 mg., Hipromelosa (HPMC 5-6 cp): 1,335 mg., Laca blanca óxido de titanio: 1 mg., Lactosa monohidrato: 5 mg., Macrogol 20000: 0,445 mg., Sílice coloidal: 16 mg. y Agua desmineralizada c.s.

- Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Clorpromazina (como clorhidrato) 100 mg.

Excipientes. Alcohol 96% (v/v) 0,046 ml., Almidón de maíz: 94,8 mg., Azúcar impalpable: 95,2 mg., Colorante amarillo ocaso: 0,0857 mg., Croscarmelosa sódica: 10 mg., Estearato de magnesio: 4 mg., Hipromelosa (HPMC 5-6 cp): 3,2 mg., Lactosa monohidrato: 20 mg., Laca blanca óxido de titanio: 3,429 mg., Macrogol 20000: 1,074 mg. Sílice coloidal: 64 mg., Agua desmineralizada c.s.
NO UTILIZAR SI LA LÁMINA QUE PROTEGE LOS COMPRIMIDOS NO ESTÁ INTACTA.

- Solución inyectable 2,5%

Cada mililitro de solución contiene:

Clorpromazina (como clorhidrato) 25 mg.

Excipientes. citrato de sodio trihidrato 1 mg., cloruro de sodio 7 mg., metabisulfito de potasio 0,96 mg., sulfito de sodio anhidro 1 mg., agua para inyectables c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antipsicótico.

Código ATC: N05AA01

INDICACIONES

- Psiquiatría

a) Comprimidos

Adultos

- Tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (según DSM IV)
- Episodios maníacos e hipomaniacos.

Niños desde los 6 años

- Tratamiento del trastorno de comportamiento perturbador no especificado (problemas graves de comportamiento, con agitación y agresividad).

b) Inyectable

- Tratamiento de corta duración de los estados de agitación y agresividad en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

- Indicaciones no psiquiátricas

Tratamiento de:

- náuseas y vómitos de origen central.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrega
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliacil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición
N°

Página 1 de 10

IF-2018-56896309-APN-DGRM#ANMAT



- dolores postoperatorios severos.
- hipo que no cede con otra medicación.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

FARMACODINAMIA

Neuroléptico antipsicótico, la clorpromazina es una fenotiazina de cadena alifática. Los neurolépticos antipsicóticos poseen propiedades antidopaminérgicas responsables:

- del efecto antipsicótico buscado en la terapéutica,
- de los efectos secundarios (síndrome extrapiramidal, disquinesias, hiperprolactinemia).

La molécula posee además propiedades antihistamínicas, adrenolíticas y anticolinérgicas.

La clorpromazina tiene efectos antieméticos, simpaticolíticos y anticolinérgicos.

FARMACOCINÉTICA

Absorción

La clorpromazina se absorbe rápidamente. Las concentraciones plasmáticas de droga tienen gran variabilidad interindividual. Por vía oral, su biodisponibilidad es débil, debido a un efecto de primer pasaje y varía entre el 10 y el 69%. Por vía inyectable, la demora en alcanzar la concentración sérica máxima es de 15 a 30 minutos después de aplicación intramuscular.

Distribución

Se difunde ampliamente en los tejidos. Se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina. Atraviesa la barrera hematoencefálica, difunde a través de la placenta y se excreta en la leche materna.

Metabolismo

Se metaboliza principalmente en hígado, con la formación de metabolitos activos (derivados hidroxilados, desmetilados, anóxidos) e inactivos (los sulfoconjugados). Estos pueden involucrar un ciclo enterohepático.

Eliminación

Se elimina principalmente por las vías urinaria y biliar. La vida media plasmática de la clorpromazina es de alrededor de 30 horas y la de sus metabolitos es mucho más larga (4 semanas o más).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La vía de administración oral debe ser usada siempre que sea posible. La posología mínima eficaz deberá ser determinada siempre. Si el estado clínico del paciente lo permite, iniciar el tratamiento con una dosis baja, para luego aumentarla progresivamente bajo una estrecha supervisión hasta que la dosis óptima para el individuo sea alcanzada, dentro del rango recomendado.

Comprimidos

Adultos

- *Indicaciones neuropsiquiátricas:* 25 a 300 mg/día. Inicialmente, 25 mg 3 veces al día o 75 mg/día antes de acostarse, incrementando diariamente de a 25 mg hasta llegar a la dosis de mantenimiento efectiva. Esta está usualmente en el rango de 75 a 300 mg diarios, pero algunos pacientes pueden requerir dosis mayores (hasta 1 g/día). Repartir la dosis diaria en 2 ó 3 tomas cuando sea posible.
- *Para indicaciones no psiquiátricas:*
 - Hipo intratable: un máximo de 25 a 50 mg, 3 a 4 veces por día.
 - Náuseas y vómitos de enfermedades terminales: 10 a 25 mg cada 4 a 6 horas.

Niños desde los 6 años

- *Indicaciones neuropsiquiátricas:* 1 a 5 mg/kg/día, hasta una dosis máxima de 75 mg/día.
- *Para indicaciones no psiquiátricas:*
 - Hipo intratable: no hay información disponible.
 - Náuseas y vómitos de enfermedades terminales: 0,5 mg/kg cada 4 a 6 hs. La dosis máxima diaria no debe exceder los 75 mg.

Ancianos: comenzar con un tercio o la mitad de la dosis usual del adulto con un incremento más gradual de la dosificación de acuerdo a criterio médico.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 2 de 10

IF-2018-56896309-APN-DGRM/ANMAT



Pacientes con afección renal y/o hepática: Véase: "Precauciones".

Inyectable

Solo para adultos.

25 a 50 mg por aplicación I.M. seguido por terapia vía oral (comprimidos), pero la dosis intramuscular puede ser repetida de ser necesario luego de un intervalo de 6 u 8 horas. Tan pronto como sea posible, sustituir por la administración oral. En casos excepcionales (I.V. en perfusión lenta, con control de la presión arterial), que podrá repetirse en caso de necesidad sin superar la dosis de 150 mg por día.

Pacientes ancianos: se debe comenzar con la mitad e incluso un cuarto de la dosis del adulto.

Administración

- Comprimidos: vía oral, con suficiente cantidad de agua.

Inyectable: I.M.: la clorpromazina debe ser administrada profundamente en el músculo. Como la solución es irritante, se debe evitar la administración I.M superficial para minimizar reacciones locales.

Inyectable I.V. lenta - en perfusión, con control de la presión arterial. La clorpromazina debe ser administrada en forma de infusión para minimizar reacciones locales.

CONTRAINDICACIONES


- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la fórmula.
- Depresión de médula ósea.

ADVERTENCIAS

El paciente debe estar informado de que ante la aparición de fiebre, anginas u otra infección deberá consultar sin demora al médico y controlar inmediatamente el hemograma. En caso de franca modificación de este último (hiperleucocitosis, granulopenia), el tratamiento con clorpromazina deberá ser interrumpido.

- **Síndrome neuroléptico maligno.** En caso de hipertermia injustificada, es imperativo suspender el tratamiento, pues este signo puede ser uno de los elementos del síndrome maligno descrito con los neurolépticos (palidez, hipertermia, trastornos vegetativos, alteración de la conciencia, rigidez muscular, puede haber aumento de CPK, falla renal aguda). Los signos de disfunción vegetativa, tales como sudoración e inestabilidad arterial, pueden preceder a la aparición de la hipertermia y constituir - por consiguiente - signos precoces de alerta. Aunque este efecto de los neurolépticos puede tener un origen idiosincrásico, ciertos factores de riesgo (como la deshidratación o ataques orgánicos cerebrales) parecen predisponer a él.
- **Alargamiento del intervalo QT.** Los neurolépticos fenotiazínicos pueden potenciar la prolongación del intervalo QT lo cual aumenta el riesgo de aparición de arritmias ventriculares serias, del tipo *torsades de pointes*, la cual es potencialmente fatal (muerte súbita). La prolongación del QT es exacerbado, en particular, por la presencia de bradicardia, de hipokalemia, o de un QT largo congénito o adquirido (por ejemplo: drogas inductoras). Si la situación clínica lo permite, realizar evaluaciones médicas y de laboratorio para descartar posibles factores de riesgo antes de iniciar el tratamiento con el neuroléptico y, si se lo considera necesario, durante el tratamiento (Léase: "Reacciones Adversas"). Excepto en situaciones de urgencia, se recomienda efectuar un ECG en la evaluación inicial de los pacientes que deban ser tratados con un neuroléptico.
- Excepto por situaciones excepcionales, este medicamento no deberá ser utilizado en caso de enfermedad de Parkinson.
- La aparición de ileo paralítico, que puede iniciarse con distensión y dolores abdominales, requiere atención urgente.


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Luciana Cabrera
 Apoderada


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirincione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 3 de 10

IF-2018-50196309-APN-DERIVANMAT



- **Accidente Cerebrovascular (ACV).** en ensayos clínicos randomizados vs. placebo, llevados a cabo en pacientes ancianos portadores de demencia y tratados con ciertas drogas antipsicóticas atípicas, se observó un aumento del triple en el riesgo de eventos cerebrovasculares. El mecanismo responsable de tal incremento no es conocido. Un incremento del riesgo con otros antipsicóticos y/o en otras poblaciones no puede ser excluido. En consecuencia, AMPLIACTIL® debería utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para ACV.
- En caso de niños con retardo cognitivo, se recomienda un examen clínico anual que evalúe las capacidades de aprendizaje. La posología debe ser regularmente adaptada en función del estado clínico del niño.
- La ingesta de comprimidos está contraindicada en los niños menores de seis años.
- **Pacientes ancianos con demencia.** los pacientes ancianos con psicosis relacionada con demencia, tratados con fármacos antipsicóticos tienen un mayor riesgo de muerte. Los análisis de 17 estudios controlados frente a placebo (duración modal de 10 semanas), la mayoría en pacientes que recibían antipsicóticos atípicos, revelaron un riesgo de muerte entre 1,6 y 1,7 mayor frente a los que recibían placebo. En el curso de ensayos típicos controlados de 10 semanas de duración, el porcentaje de muerte fue de 4,5% en quienes recibían activo frente a 2,6% en los grupos placebo. Aunque las causas de muerte en los ensayos clínicos con antipsicóticos atípicos fueron variadas, la mayoría de las muertes parecían ser de naturaleza cardiovascular (por ejemplo, insuficiencia cardíaca, muerte súbita) o infecciosa (por ejemplo, neumonía). Los estudios observacionales sugieren que, al igual que con los fármacos antipsicóticos atípicos, el tratamiento con los antipsicóticos convencionales pueden aumentar la mortalidad. La medida en que los resultados del aumento de la mortalidad en los estudios observacionales se pueden atribuir a las drogas antipsicóticas frente a alguna característica de los pacientes no está clara.
- Con el uso de clorpromazina, se ha reportado toxicidad hepática severa, en algunos casos mortal. Los pacientes deben ser instruidos para informar inmediatamente a su médico sobre signos tales como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia. Se deben llevar a cabo inmediatamente investigaciones, incluyendo exámenes clínicos y estudios biológicos del funcionamiento del hígado (Léase "Reacciones Adversas")..
- Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, a veces fatales, con los fármacos antipsicóticos. Por lo tanto, AMPLIACTIL® debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de tromboembolismo (véase: "Reacciones Adversas").

PRECAUCIONES

La supervisión del tratamiento con clorpromazina debe reforzarse:

- en los pacientes epilépticos por la posibilidad de descenso del umbral epileptógeno (la aparición de crisis convulsivas impone el cese del tratamiento).
- en ancianos que presenten:
 - mayor sensibilidad a la hipotensión ortostática, a la sedación y a los efectos extrapiramidales,
 - constipación crónica (riesgo de íleo paralítico),
 - eventual hipertrofia prostática.
- en pacientes que padezcan ciertas afecciones cardiovasculares, debido a los efectos quinidínicos, de taquicardia e hipotensores de esta clase de productos.
- en pacientes con hipotiroidismo.
- en caso de miastenia gravis.
- en caso de insuficiencia hepática y/o renal severa, por el riesgo de acumulación.
- en caso de tratamientos prolongados, se recomienda vigilancia oftalmológica y hematológica regular.
- En el caso de supresión abrupta de altas dosis de neurolépticos, raramente han sido reportados síntomas agudos de supresión que incluyen náuseas, vómitos e insomnio, por lo que es aconsejable la disminución gradual.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 4 de 10

IF-2018-56396309-APN-DEMA/ANMAT



- se desaconseja la ingesta de alcohol así como la administración de medicamentos que lo contengan.
- Solución inyectable: es aconsejable permanecer recostado durante media hora después de la inyección, debido al riesgo de hipotensión. El contenido de sulfito en este medicamento puede provocar reacciones alérgicas severas y broncoespasmos (léase ítem reacciones adversas).
- Conducción de vehículos y utilización de máquinas: riesgos de somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento.
- Riesgo de glaucoma por cierre del ángulo.
- Riesgo de retención urinaria vinculado a trastornos uretro-prostáticos.
- Antecedentes de agranulocitosis.
- Comprimidos: Hipersensibilidad al colorante amarillo oca.
- Pacientes que se encuentren recibiendo sultoprida y agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol), en pacientes no parkinsonianos: véase: "Interacciones".
- Intoxicación aguda con alcohol, hipnóticos, opiáceos o psicotrópicos.
- Hipotensión arterial.
- Hepatitis colestásica.
- Se ha reportado hiperglucemia o intolerancia a la glucosa en pacientes tratados con AMPLIACTIL®. Pacientes con diagnóstico establecido de diabetes mellitus o con factores de riesgo para el desarrollo de diabetes quienes han comenzado con AMPLIACTIL®, deberían tener un adecuado monitoreo de la glucemia durante el tratamiento (véase: "Reacciones Adversas").

INTERACCIONES

Inhibidores de CYP1A2:

La administración de clorpromazina con inhibidores de CYP1A2, particularmente fuertes (como por ejemplo, ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, idrocilamida, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxib, etinitidina, zafirlukast...) o moderados (como por ejemplo, metoxsalen, mexiletina, anticonceptivos orales, fenilpropanolamina, tiabendazol, vemurafenib, zileuton...), conduce a un aumento de las concentraciones plasmáticas de clorpromazina. **Por lo tanto, los pacientes pueden experimentar cualquiera de las reacciones adversas dosis dependientes de clorpromazina.**

Las fenotiazinas, como la clorpromazina, son inhibidores potentes del CYP2D6. Existe una posible interacción farmacocinética entre los inhibidores de CYP2D6, tales como las fenotiazinas, y los sustratos de CYP2D6. La coadministración de clorpromazina con amitriptilina/amitriptilínóxido, un sustrato del CYP2D6, puede conducir a un aumento de los niveles plasmáticos de amitriptilina/amitriptilínóxido. Controlar a los pacientes respecto de las reacciones adversas dosis-dependientes, asociadas con amitriptilina/amitriptilínóxido.


Asociaciones contraindicadas

- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en caso de pacientes no parkinsonianos: antagonismo recíproco entre el antiparkinsoniano y los neurolepticos. En caso de síndrome extrapiramidal inducido por los neurolepticos, no administrar un agonista dopaminérgico sino un anticolinérgico.
- Sultoprida: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*.

Asociaciones desaconsejadas

- Medicamentos que podrían inducir *torsades de pointes*: antiarrítmicos clase I.a (quinidina, hidroquinidina, disopiramida); antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilide, ibutilide, sotalol); ciertos neurolepticos: tioridazina, levomepromazina, trifluoperacina, ciamemacina, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozida, haloperidol, droperidol; y otros medicamentos tales como bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina I.V., mizolastina, vincamina I.V.: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*.


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Luciana Cabrera
 Apoderada


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirrone
 Farmacéutico – M.N. 12.502
 Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 5 de 10

IF-2018-56396309-APN-DGRM/ANMAT



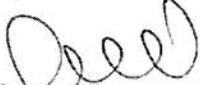
- Alcohol: aumenta el efecto sedante de los neurolépticos (la alteración de la vigilancia puede convertir en peligroso el hecho de manejar vehículos o utilizar máquinas). Evitar la ingesta de bebidas alcohólicas y de medicamentos que contengan alcohol.
- Litio (neurolépticos a dosis elevadas): síndrome confusional, hipertonia, hiperreflexividad con, a veces, aumento rápido de la litemia.
- Levodopa: antagonismo recíproco entre la levodopa y los neurolépticos. En caso de pacientes parkinsonianos, utilizar las dosis mínimas eficaces de cada uno de los dos medicamentos.
- Halofantrina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, espiramicina I.V.: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Si esto sucede, interrumpir el medicamento torsadogénico. Si no se puede evitar la asociación, controlar previamente el QT y realizar ECGs de seguimiento.
- Agonistas dopaminérgicos (amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol) en caso de paciente parkinsoniano: antagonismo recíproco entre el antiparkinsoniano y los neurolépticos. Los agonistas dopaminérgicos pueden provocar agravamiento de los trastornos psicóticos. En caso de necesitar un tratamiento con neurolépticos entre los pacientes parkinsonianos tratados con agonistas dopaminérgicos, estos últimos deben retirarse progresivamente, ya que la suspensión brusca de los dopaminérgicos expone al riesgo del síndrome maligno de los neurolépticos.


Asociaciones con precaución en el uso

- Medicamentos gastrointestinales (sales, óxidos e hidróxidos de magnesio, de aluminio y de calcio): disminución de la absorción digestiva de los neurolépticos fenotiazínicos. Ingerir los tópicos gastrointestinales una vez transcurridas unas horas desde la toma de neurolépticos fenotiazínicos (más de 2 horas, en caso de ser posible).
- Antidiabéticos (insulina, sulfamidas hipoglucemiantes): a dosis altas de clorpromazina (desde 100 mg/día), elevación de la glucemia (por disminución de la liberación de insulina). Advertir al paciente que debe reforzar su autocontrol de glucosa en sangre y orina. Eventualmente adaptar la posología del antidiabético durante el tratamiento con neurolépticos y después del retiro.
- Medicamentos bradicardisantes (antagonistas del calcio bradicardisantes: diltiazem, verapamilo; betabloqueantes (excepto sotalol); clonidina; guanfacina; digitálicos; mefloquina; anticolinesterásicos: donepezil, rivastigmina, tacrina, ambenonium, galantamina, piridostigmina, neostigmina): riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Implementar vigilancia clínica y electrocardiográfica.
- Medicamentos hipocalemiantes (diuréticos hipocalemiantes, laxantes, anfotericina B vía I.V.), glucocorticoides, tetracosactido: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*. Corregir la hipocalcemia antes de administrar clorpromazina, y luego realizar seguimiento clínico, electrolítico y electrocardiográfico.

Asociaciones a tener en cuenta

- Antihipertensivos: efecto antihipertensor y riesgo de hipotensión ortostática aumentada (efecto aditivo). Con respecto a guanetidina: véase más abajo.
- Atropina y otras sustancias atropínicas (antidepresivos imipramínicos, antihistamínicos H1 sedantes, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adición de los efectos no deseados atropínicos como la retención urinaria, constipación y sequedad de la boca.
- Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca: bisoprolol, carvedilol, metoprolol, efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión, especialmente ortostática (efecto aditivo).
- Guanetidina: se produce inhibición del efecto antihipertensor de esta droga (inhibición de la entrada de guanetidina en la fibra simpática, su lugar de acción).
- Otros depresores del sistema nervioso central: incremento de la depresión central. Entre ellos: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos no benzodiacepínicos, antidepresivos sedativos


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Luciana Cabrera
 Apoderada


 sanofi-aventis Argentina S.A.
 Javier Cirincione
 Farmacéutico - M.N. 12.502
 Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 6 de 10

IF-2018-56196309-APN-DGRM/ANMAT



(amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedativos, antihipertensivos centrales, baclofeno y pizotifeno, talidomida.

La alteración de la vigilancia puede volver peligrosa la conducción de vehículos o la utilización de máquinas.

Embarazo

Los estudios por vía oral en animales han mostrado toxicidad reproductiva (fetotoxicidad embrionaria relacionada con la dosis: resorciones aumentadas y fetos muertos). Se observó una mayor incidencia de malformaciones en ratones, pero solo a dosis que inducen la mortalidad materna. No hay datos adecuados en animales con respecto a la toxicidad reproductiva con clorpromazina por vía parenteral.

Los datos de los estudios epidemiológicos disponibles en niños expuestos en el útero a Ampliactil® no pueden excluir el riesgo de malformaciones congénitas y trastornos del neurodesarrollo.

Por lo tanto, no se recomienda el uso de Ampliactil® durante el embarazo y/o en mujeres en edad fértil que no utilicen anticonceptivos a menos que los beneficios potenciales superen los riesgos potenciales.

En recién nacidos cuyas madres han sido tratadas con fenotiazinas durante el tercer trimestre de embarazo se han descrito los siguientes efectos (en etapa de vigilancia post-comercialización):

- distintos grados de trastornos respiratorios que van desde taquipnea hasta dificultad respiratoria, bradicardia e hipotonía, con mayor frecuencia cuando se coadministra con otras drogas como psicotrópicos o antimuscarínicos.
- signos relacionados con las propiedades atropínicas de las fenotiazinas como ileo meconial, retraso en la eliminación del meconio, dificultad en el inicio de la alimentación, distensión abdominal, taquicardias.
- trastornos neurológicos como síntomas extrapiramidales. Incluyendo temblor e hipertonia, somnolencia, agitación.

Se recomienda el seguimiento y tratamiento apropiados de los recién nacidos de madres que hayan recibido Ampliactil®.

Ampliactil® debe ser administrado en una mujer embarazada solo si es claramente necesario y bajo indicación expresa del médico tratante.

Fertilidad

Una disminución de la fertilidad se observó en las hembras tratadas con clorpromazina.

En los machos los datos son insuficientes para evaluar fertilidad.

En los seres humanos, debido a la interacción con los receptores de dopamina, clorpromazina puede causar hiperprolactinemia que puede asociarse con alteraciones en la fertilidad en las mujeres. En los hombres, los datos sobre las consecuencias de la hiperprolactinemia son insuficientes con respecto a la fertilidad.

Lactancia

Está desaconsejado amamantar durante el tratamiento debido a que se excreta por la leche materna.

Durante la lactancia, si el médico considera necesario el uso de la droga suspenderá la lactancia.

Poblaciones especiales

Uso en niños: No utilizar en niños menores de 1 año.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrione
Farmacéutico – M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 7 de 10

IF-2018-56396309-APN-DEMANMAT

Uso en ancianos: Utilizar con precaución.

Empleo en insuficientes hepáticos o renales: Véase: "Precauciones".

REACCIONES ADVERSAS

Generalmente, las reacciones adversas ocurren en una baja frecuencia; las más comúnmente reportadas son los desórdenes del sistema nervioso central.

- Desórdenes del sistema linfático y sanguíneo. Puede ocurrir una leve leucopenia en hasta un 30 % de pacientes con dosis altas prolongadas. Raramente puede ocurrir agranulocitosis, no relacionada a la dosis.
- Desórdenes del sistema inmune: fenómenos alérgicos como angioedema, broncoespasmo y urticaria han ocurrido con fenotiazinas pero reacciones anafilácticas han sido extremadamente raras. Muy raramente, el tratamiento con clorpromazina puede estar asociado con lupus eritematoso sistémico. En algunos casos, anticuerpos antinucleares positivos pueden ser observados sin evidencia clínica de enfermedad.
- Endócrino: Hiperprolactinemia que puede resultar en galactorrea, ginecomastia, amenorrea e impotencia.
- Desórdenes del sistema nervioso:
 - Disquinesias o distonías agudas usualmente transitorias son comunes en niños y jóvenes adultos y usualmente ocurren dentro de los primeros 4 días de tratamiento o luego de aumentos de dosis.
 - Acatisia ocurre característicamente luego de dosis iniciales elevadas.
 - Parkinsonismo es más común en adultos y en ancianos. Usualmente se desarrolla luego de semanas o meses de tratamiento. Uno o más de los siguientes signos puede ser visto: temblor, rigidez, aquinesia, u otras características del Parkinsonismo. Comúnmente sólo temblor.
 - Disquinesia tardía: si ocurre es usualmente, pero no necesariamente, luego de dosis altas por un período prolongado. Puede ocurrir aún luego de que el tratamiento haya sido interrumpido. Por lo tanto la dosificación debe mantenerse baja siempre que sea posible.
 - Pueden ocurrir insomnio y agitación.
 - Convulsiones.
- Desórdenes oculares: Cambios oculares y desarrollo de una coloración gris violácea de la piel expuesta ha sido notado en algunos individuos, principalmente mujeres, que han recibido clorpromazina en forma continua por periodos prolongados (cuatro a ocho años)
- Desórdenes cardíacos: Durante el tratamiento con neurolépticos han habido reportes de arritmias cardíacas incluyendo arritmia auricular, bloqueo A-V, taquicardia ventricular y fibrilación, posiblemente relacionados con la dosis. Pueden predisponer enfermedades cardíacas preexistentes, edad avanzada, hipocalemia y tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos. Cambios en el ECG, usualmente benignos, incluyendo prolongación del intervalo QT, depresión del ST, ondas U y cambios en la onda T (ver *Advertencias*).
- Han habido casos aislados de muerte súbita con posibles causas de origen cardíaco (véase: "*Advertencias*"), como casos de muerte súbita no explicada, en pacientes recibiendo neurolépticos fenotiazínicos.
- Desórdenes vasculares: hipotensión, usualmente postural, ocurre comúnmente. Son particularmente susceptibles los ancianos o pacientes con volumen sanguíneo reducido. Es más probable que ocurra luego de la administración intramuscular.
- Desórdenes gastrointestinales: puede ocurrir boca seca, colitis isquémica, obstrucción intestinal, necrosis gastrointestinal, colitis necrotizante (a veces fatal), perforación intestinal (a veces fatal).
- Desórdenes torácicos, respiratorios y mediastinales: es posible la depresión respiratoria en pacientes susceptibles, puede ocurrir congestión nasal.
- Desórdenes hepatobiliares: Ictericia usualmente transitoria, en un muy pequeño porcentaje de pacientes que reciben clorpromazina. Un signo premonitorio puede ser la ocurrencia en forma súbita de fiebre luego de una a tres semanas de tratamiento seguido del desarrollo de ictericia.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 8 de 10

IF-2018-56896309-APN-DGRM#ANMAT



La ictericia con clorpromazina tiene las características bioquímicas y otras de una ictericia obstructiva (colestásica) y está asociada con obstrucciones del canalículo por trombo biliar; la presencia frecuente de una eosinofilia acompañante indica la naturaleza alérgica de este fenómeno.

- Han sido reportados casos de daño hepático hepatocelular, colestásico y mixto, en pacientes en tratamiento con clorpromazina, algunas veces resultando en muerte en pacientes tratados con clorpromazina. (léase "Advertencias").
El tratamiento debe ser interrumpido ante el desarrollo de ictericia.
- Desórdenes de la piel y tejido celular subcutáneo: Sensibilización de la piel de contacto puede ocurrir raramente en preparaciones de clorpromazina de manejo frecuente. Erupciones en la piel de distintos tipos pueden ser vistas en pacientes tratados con clorpromazina. Angioedema, urticaria. Pacientes en altas dosis pueden desarrollar fotosensibilidad en clima soleado y deben evitar la exposición a luz solar directa.
- Desórdenes del aparato reproductivo y mama: ha sido muy raramente reportado priapismo en pacientes tratados con clorpromazina.
- Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: puede ocurrir síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez, disfunción autonómica y alteración de la conciencia) (véase: "Advertencias" y "Precauciones").
- Solución inyectable: debido a que contiene sulfito y metabisulfito de sodio hay riesgo de reacciones alérgicas e, incluso, de reacciones anafilácticas y broncoespasmos.
- Comprimidos: riesgo de reacciones alérgicas debido a la presencia de amarillo ocaso.
- Se han reportado casos de tromboembolismo venoso, incluyendo casos de embolia pulmonar, a veces fatales, y casos de trombosis venosa profunda con fármacos antipsicóticos (véase: "Advertencias").
- Intolerancia a la glucosa, hiperglucemia (véase: "Precauciones").
- **Desórdenes del metabolismo y de la nutrición:** hipertrigliceridemia, hiponatremia, secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

SOBREDOSIFICACIÓN

Signos y síntomas

Convulsiones. Síndrome parkinsoniano gravísimo, coma.

Tratamiento

Realizar tratamiento sintomático, controles respiratorio y cardíaco continuos (riesgo de prolongación del intervalo QT), sin interrupción hasta el restablecimiento del paciente.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

PRESENTACIONES

Comprimidos recubiertos de 25 mg: envases con 30 comprimidos.

Comprimidos recubiertos de 100 mg: envases con 50 comprimidos.

Solución Inyectable 50 mg/2 ml (2,5%): envases con 5 ampollas con 2 ml.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°.....

Página 9 de 10

IF-2018-56396309-APN-DERMANMAT



SANOFI

ES UN RIESGO PARA SU SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR LA DOSIS INDICADA POR EL MÉDICO.

SALVO PRECISA INDICACIÓN DEL MÉDICO, NO DEBE UTILIZARSE NINGÚN MEDICAMENTO DURANTE EL EMBARAZO.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Comprimidos: Elaborados en Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Solución Inyectable: Elaborada en sanofi-aventis Farmacéutica Ltda., Rua Conde Domingos Papais N° 413, Areião CEP08613-901, Suzano - San Pablo, Brasil.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 15.861

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico

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

Última revisión: CCSI V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N°

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PI_sav012/Sep18- Aprobado por Disposición N°

Página 10 de 10

IF-2018-56896309-APN-DGRMA/ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56191509-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-49240741- prosp ampliactil

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 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: 2018.11.02 16:00:40 -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: 2018.11.02 16:00:42 -03'00'



Proyecto de texto para **PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE**

**AMPLIACTIL®
CLORPROMAZINA**

Comprimidos recubiertos 25 mg y 100 mg - Industria argentina

Inyectable 50 mg/2 ml (2,5%) I.M. o I.V. en perfusión - Industria brasileña

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (PSI Lista IV)

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Utilice siempre AMPLIACTIL® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. ¿Qué es AMPLIACTIL® y para qué se utiliza?
2. Antes de tomar AMPLIACTIL®
3. ¿Cómo debo utilizar AMPLIACTIL®?
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AMPLIACTIL®
6. Información adicional

1. ¿Qué es AMPLIACTIL® y para qué se utiliza?

Es un fármaco neuroléptico y antipsicótico perteneciente al grupo de medicamentos denominados fenotiazinas. Posee propiedades antidopaminérgicas responsables del efecto antipsicótico buscado en la terapia, y de ciertos efectos secundarios (síndrome extrapiramidal, disquinesias, hiperprolactinemia).

Cuentan, además con propiedades antihistaminicas, adrenolíticas y anticolinérgicas.

La clorpromazina tiene efectos antieméticos y simpaticolíticos.

Siempre bajo la prescripción de su médico, este medicamento está indicado para:

Psiquiatría

- Comprimidos

Adultos

- Tratamiento de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos (según DSM IV)
- Episodios maniacos e hipomaniacos

Niños desde los 6 años

- Tratamiento del trastorno de comportamiento perturbador no especificado (problemas graves de comportamiento, con agitación y agresividad)

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirriçione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 1 de 8

IF-2018-56896272-APN-DERMA/ANMAT

Página 9 de 145



- Inyectable
- Tratamiento de corta duración de los estados de agitación y agresividad en la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos

Indicaciones no psiquiátricas

Tratamiento de:

- Náuseas y vómitos de origen central.
- Dolores postoperatorios severos.
- Hipo que no cede con otra medicación.

2. ¿Antes de usar AMPLIACTIL®?

No utilice AMPLIACTIL®

- Si usted es alérgico (hipersensible) a la clorpromazina u otras fenotiazinas, o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si sufre depresión de médula ósea.
- La ingesta de comprimidos no deben utilizarse en niños menores de 6 años de edad.

Tenga especial cuidado con AMPLIACTIL®

- Si su temperatura corporal aumenta de manera inexplicable, consulte inmediatamente a su médico, debido al riesgo de aparición de un síndrome denominado neuroléptico maligno, descrito durante el tratamiento con este tipo de medicamentos, cuyos efectos incluyen rigidez muscular, palidez, alteración de la conciencia, falla renal aguda, aumento de la temperatura corporal y trastornos del sistema nervioso.
- Este tipo de medicamentos puede potenciar la aparición de alteraciones del ritmo cardíaco (prolongación del intervalo QT) que pueden llegar a ser graves (torsades de pointes) y provocar la muerte. Por ello, su médico realizará los controles necesarios para excluir posibles factores de riesgo antes de iniciar su tratamiento y si fuera necesario durante el mismo. Excepto en situaciones de urgencia, se recomienda efectuar un ECG en la evaluación inicial de los pacientes que deban ser tratados con un neuroléptico.
- Si padece la enfermedad de Parkinson.
- Si tiene factores de riesgo de sufrir un accidente cerebrovascular.
- Si presenta obstrucción intestinal (ileo paralítico).
- En pacientes de edad avanzada con psicosis relacionada con demencia y que estén en tratamiento con antipsicóticos (posibilidad de presentar un mayor riesgo de muerte).
- Si tiene antecedentes de enfermedad hepática. Debe informar inmediatamente a su médico si padece signos tales como astenia, anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal o ictericia. Su médico le efectuará estudios clínicos acerca del funcionamiento del hígado.
- Si tiene factores de riesgo de sufrir tromboembolismo (formación de coágulos).
- Si padece epilepsia. Se debe interrumpir el tratamiento si se producen convulsiones. Puede aumentar el riesgo de los ataques de epilepsia, por lo que su médico puede someterlo a un control especial mediante un electroencefalograma.
- Los pacientes de edad avanzada tienen mayor probabilidad de sufrir sedación y disminución de la presión arterial. Se debe controlar a los pacientes de edad avanzada con una susceptibilidad elevada de padecer tensión arterial alta, sedación, efectos extrapiramidales, constipación crónica o hipertrofia de la próstata.
- Si tiene problemas del corazón y/o circulación sanguínea graves
- Si padece hipotiroidismo.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Aporerada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico – M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 2 de 8

IF-2018-56896238-APN-DERMA/ANMAT

Página 291d&145



- Si tiene algún trastorno del hígado o del riñón
- Si su tratamiento es prolongado su médico podrá recomendarle un examen ocular y un análisis de sangre.
- En casos de supresión abrupta de altas dosis de neurolépticos, raramente se han reportado síntomas agudos de supresión, tales como náuseas, vómitos e insomnio. Su médico le indicará sobre la manera de interrumpir el tratamiento.
- Se debe evitar el consumo de alcohol o medicamentos que contengan alcohol (ver "Uso de otros medicamentos").
- Si tiene diabetes mellitus o factores de riesgo de padecerla, ya que si toma AMPLIACTIL® debe controlar adecuadamente su glucemia (niveles de glucosa en sangre).
- En caso de fiebre, dolor de garganta, infección o aparición de úlceras en la boca, su médico le realizará un análisis de sangre para descartar una posible disminución de un tipo de glóbulos blancos, los granulocitos o un aumento del número de leucocitos.
- Si padece miastenia gravis.
- Si padece hepatitis colestásica.
- Es aconsejable permanecer recostado durante media hora luego de la aplicación de la solución inyectable debido al riesgo de hipotensión y a la posible aparición de reacciones alérgicas severas y broncoespasmos.
- Riesgo de sufrir glaucoma por cierre de ángulo.
- Riesgo de retención urinaria vinculado a trastornos uretro-prostáticos.
- Si tiene antecedentes de agranulocitosis.

¿Qué debo decirle a mi médico antes de recibir AMPLIACTIL®?

Comunique a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Uso de otros medicamentos

La administración de AMPLIACTIL® con medicamentos inhibidores de CYP1A2 fuertes (como ciprofloxacina, enoxacina, fluvoxamina, clinafloxacina, hidrocloridato, oltipraz, ácido pipemídico, rofecoxib, etinitidina y zafirlukast) o moderados (como metoxsalen, mexiletina, anticonceptivos orales, fenilpropranolamina, tiabendazol, vemurafenib y zileuton) conducen a un aumento de las concentraciones de clorpromazina. **Por lo tanto, los pacientes pueden experimentar cualquiera de las reacciones adversas dosis dependientes de clorpromazina.**

La administración de AMPLIACTIL® (inhibidor de CYP2D6) con amitriptilina/amitriptilínóxido puede conducir a un aumento de las concentraciones de las mismas en sangre. Se le controlarán las reacciones adversas dosis dependientes asociadas con amitriptilina/amitriptilínóxido.

Combinaciones contraindicadas

- Medicamentos llamados agonistas dopaminérgicos tales como amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida, ropinirol.
- Sultoprida: riesgo de aparición de alteraciones del ritmo cardíaco que pueden llegar a ser graves (torsades de pointes).

Combinaciones desaconsejadas

- Medicamentos antiarrítmicos clase I.a (quinidina, hidroquinidina, disopiramidina), antiarrítmicos clase III (amiodarona, dofetilide, ibutilide, sotalol), ciertos neurolépticos como tioridazina, levomepromazina, trifluoperacina, ciamemacina, sulpiride, amisulpride, tiapride, pimozida,

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cifrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 3 de 8

IF-2018-56196738-APN-DERMA/ANMAT

Página 3 de 145



- haloperidol, droperidol, y otros medicamentos tales como bepridil, cisapride, difemanil, eritromicina I.V., mizolastina, vincamina I.V.: riesgo de alteraciones del ritmo ventricular (torsades de pointes).
- Alcohol: la ingestión de alcohol y de medicamentos que contengan alcohol, potencia el efecto sedante de AMPLIACTIL®.
 - Litio (medicamento para el trastorno bipolar): puede producir síndrome confusional, hipertonia, hiperreflexividad con, a veces, aumento rápido de la concentración de litio en sangre.
 - Levodopa: antagonismo recíproco entre la levodopa y los neurolépticos. Si usted es un paciente parkinsoniano, su médico le indicará que dosis utilizar de ambos medicamentos.
 - Halofantrina, moxifloxacina, pentamidina, sparfloxacina, espiramicina I.V.: debe informar a su médico si utiliza estos medicamentos ya que existe riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*
 - Medicamentos para tratar la enfermedad de Parkinson como amantadina, apomorfina, bromocriptina, cabergolina, entacapone, lisuride, pergolide, piribedil, pramipexol, quinagolida y ropinirol: posibilidad de provocar agravamiento de los trastornos psicóticos.

Combinaciones con precaución en el uso

- Medicamentos antiácidos (sales, óxidos e hidróxidos de magnesio, de aluminio y de calcio): produce una disminución de la absorción de AMPLIACTIL®. Ingerir los tópicos gastrointestinales una vez transcurridas unas horas desde la toma de neurolépticos fenotiazínicos (más de 2 horas, en caso de ser posible).
- Medicamentos para el tratamiento de la diabetes (insulina, sulfamidas hipoglucemiantes): la administración de clorpromazina (desde 100 mg/día) junto con antidiabéticos puede producir un aumento de la glucemia (nivel de azúcar en sangre).
- Medicamentos bradicardisantes (antagonistas del calcio bradicardisantes: diltiazem, verapamilo; betabloqueantes (excepto sotalol); clonidina; guanfacina; digitálicos; mefloquina; anticolinesterásicos: donepezil, rivastigmina, tacrina, ambenonium, galantamina, piridostigmina, neostigmina): riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*.
- Medicamentos hipocalemiantes, como por ejemplo: diuréticos hipocalemiantes, laxantes, anfotericina B vía I.V.), glucocorticoides, tetracosactido: riesgo importante de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de *torsades de pointes*.

Combinaciones a tener en cuenta

- La administración de AMPLIACTIL® con medicamentos utilizados para disminuir la tensión arterial (antihipertensivos) aumenta el efecto de éstos y el riesgo de que disminuya la tensión arterial al incorporarse.
- Guanetidina (medicamento para tratar la hipertensión): la administración conjunta con guanetidina produce una disminución del efecto antihipertensivo de la guanetidina
- Otros depresores del sistema nervioso central: incremento de la depresión central. Entre ellos: derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), neurolépticos, barbitúricos, benzodiacepinas, ansiolíticos no benzodiacepínicos, antidepresivos sedativos (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), antihistamínicos H1 sedativos, antihipertensivos centrales, baclofeno y pizotifeno, talidomida.
- Atropina y otras sustancias atropínicas (antidepresivos imipramínicos, antihistamínicos H1 sedantes, antiparkinsonianos anticolinérgicos, antiespasmódicos atropínicos, disopiramida): adición de los efectos no deseados atropínicos tales como la retención urinaria, constipación y sequedad de la boca.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 4 de 8

IF-2018-568962738-APN-DERMA#ANMAT



- Betabloqueantes en insuficiencia cardíaca: bisoprolol, carvedilol, metoprolol, efecto vasodilatador y riesgo de hipotensión, especialmente ortostática (efecto aditivo).

Poblaciones especiales

- *Uso en niños*

No utilizar en menores de 1 año.

La ingesta de comprimidos está contraindicada en niños menores de 6 años.

En caso de niños con retardo cognitivo, se recomienda un examen clínico anual que evalúe las capacidades de aprendizaje. Su médico adaptará regularmente la posología, en función del estado clínico del niño.

- *Uso en ancianos*

Utilizar con precaución.

Embarazo y lactancia

AMPLIACTIL® no se recomienda durante el embarazo.

Consulte a su médico antes de tomar este medicamento:

- si usted es una mujer en edad fértil y no usa métodos anticonceptivos efectivos, o
- si está embarazada, podría quedar embarazada o cree que puede estarlo.

Se han notificado los siguientes síntomas, en recién nacidos de madres en tratamiento con AMPLIACTIL® durante el tercer trimestre de embarazo (últimos tres meses de embarazo): problemas al respirar y para recibir alimentación, temblores, rigidez ó debilidad muscular, somnolencia, agitación, reducción del latido cardíaco o latido del corazón rápido, distensión abdominal y estreñimiento. Si su bebé desarrolla cualquiera de estos síntomas, debe ponerse en contacto con su médico.

Se recomienda el seguimiento y tratamiento apropiados de los recién nacidos de madres que hayan recibido AMPLIACTIL®.

AMPLIACTIL® debe ser administrado en una mujer embarazada solo si es claramente necesario y bajo indicación expresa del médico tratante.

Está desaconsejado amamantar durante el tratamiento debido a que el medicamento se excreta por la leche materna. Durante la lactancia, si el médico considera necesario el uso de la droga suspenderá la lactancia.

Fertilidad

AMPLIACTIL® puede producir un aumento de la secreción de la hormona prolactina (hiperprolactinemia) que puede asociarse a problemas de fertilidad en las mujeres.

Conducción y uso de máquinas

La alteración de la vigilancia, puede volver peligrosa la conducción de vehículos y/o la utilización de máquinas.

AMPLIACTIL® puede producir síntomas tales como somnolencia, mareos o alteraciones en la vista. Estos efectos así como la propia enfermedad pueden dificultar su capacidad para conducir vehículos o manejar máquinas. Por lo tanto, no conduzca, no maneje máquinas ni practique otras actividades que requieran especial atención, hasta que su médico valore su respuesta a este medicamento.

3. ¿Cómo debo utilizar AMPLIACTIL®?

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrione
Farmacéutico – M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 5 de 8

IF-2018-56896238-APN-DERMA/ANMAT



Utilice siempre AMPLIACTIL® como su médico le ha indicado. Consulte con su médico si tiene dudas.

Posología

Su médico le indicará cuál es la forma farmacéutica adecuada para usted. Siga estrictamente las indicaciones de su médico y consúltelo en caso de dudas.

Forma de administración

- Tomar los comprimidos vía oral, con suficiente cantidad de agua.
- La clorpromazina inyectable le será administrada profundamente en el músculo, para evitar reacciones de irritación local. Si su médico indicó la vía IV, se le administrará en forma de infusión lenta.

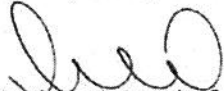
Si utilizó más dosis que la prescripta


Pueden aparecer síntomas como convulsiones, síndrome parkinsoniano gravísimo y coma. Debe informar de inmediato a su médico quien le indicará qué hacer, o concurrir al hospital más cercano.

4. Posibles efectos adversos

Generalmente, las reacciones adversas ocurren en una baja frecuencia; las más comúnmente reportadas son los desórdenes del sistema nervioso central.

- Desórdenes de la sangre y del sistema linfático: disminución del número de glóbulos blancos en general (leucopenia) y disminución de un tipo de glóbulos blancos, granulocitos (agranulocitosis).
- Desórdenes del sistema inmune: fenómenos alérgicos como angioedema, broncoespasmo y urticaria. Inflamación de la piel (lupus eritematoso sistémico) y anticuerpos antinucleares positivos (pueden ser observados sin evidencia de enfermedad clínica).
- Desórdenes endócrinos: aumento de los niveles de la hormona prolactina en sangre, falta del periodo menstrual (amenorrea). Secreción no habitual de leche (galactorrea), volumen excesivo de las mamas en el hombre (ginecomastia), impotencia, trastornos de excitación sexual en la mujer.
- Desórdenes del sistema nervioso: alteraciones de los movimientos voluntarios (disquinesia, disquinesia tardía, distonías agudas), trastornos del movimiento que se caracteriza por la imposibilidad de mantenerse quieto (acatisia). Insomnio, agitación y convulsiones. Parkinsonismo presentando temblor, rigidez, disminución o ausencia de movimiento voluntario (aquinesia).
- Desórdenes oculares: en algunos casos de uso prolongado, ha habido cambios oculares y desarrollo de una coloración gris violácea de la piel expuesta.
- Desórdenes cardíacos: alteraciones del ritmo cardíaco y cambios en el electrocardiograma.
- Desórdenes vasculares: comúnmente disminución de la tensión arterial al incorporarse (hipotensión ortostática).
- Desórdenes gastrointestinales: puede aparecer sequedad de boca, colitis isquémica, obstrucción intestinal, necrosis gastrointestinal, colitis necrotizante (a veces fatal), perforación intestinal (a veces fatal).
- Desórdenes torácicos, respiratorios y mediastinales: es posible la depresión respiratoria en pacientes susceptibles, puede ocurrir congestión nasal.


sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico – M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 6 de 8

IF-2018-56896238-APN-DERMA#ANMAT

Página 6 de 8 145



- Desórdenes hepatobiliares: coloración amarilla en ojos y piel (ictericia colestática) con presencia frecuente de eosinofilia acompañante. Informe inmediatamente a su médico. Han sido informados casos de daño hepático y en algunos casos muerte.
- Desórdenes de la piel y del tejido celular subcutáneo: erupciones, urticaria. Puede haber pacientes que a altas dosis pueden desarrollar fotosensibilidad en clima soleado y por lo tanto deben evitar la exposición a la luz solar directa.
- Desórdenes del aparato reproductivo y de la mama: raramente, aparición de erección en ausencia de deseo sexual (priapismo).
- Desórdenes generales y condiciones en el sitio de administración: puede ocurrir síndrome neuroléptico maligno (hipertermia, rigidez, disfunción autonómica y alteración de la conciencia). Se han reportado casos de tromboembolismo venoso. Intolerancia a la glucosa, hiperglucemia. Solución inyectable: reacciones alérgicas, reacciones anafilácticas y broncoespasmos. Comprimidos: riesgo de reacciones alérgicas por la presencia de amarillo ocaso.
- Desórdenes del metabolismo y de la nutrición: niveles altos de triglicéridos (hipertrigliceridemia), baja concentración de sodio (hiponatremia) y secreción inadecuada de la hormona antidiurética.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no se mencionen en este prospecto.

5. ¿Cómo debo conservar y mantener AMPLIACTIL®?

Conservar a temperatura ambiente inferior a 30°C. Proteger de la luz.

MANTENER EN SU ENVASE ORIGINAL, NO DEBE UTILIZARSE DESPUÉS DE LA FECHA DE VENCIMIENTO INDICADA EN EL ENVASE. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase. No utilizar si la lámina de aluminio que protege los comprimidos no está intacta.

6. Información adicional

Composición de AMPLIACTIL®

• Comprimidos recubiertos de 25 mg:

El principio activo es Clorpromazina (como clorhidrato) 25 mg.

Los demás componentes son: Alcohol 96% (v/v): 0,0192 ml., Almidón de maíz: 25 mg., Azúcar impalpable: 25 mg., Colorante amarillo ocaso: 0,0267 mg., Estearato de magnesio: 1 mg., Hipromelosa (HPMC 5-6 cp): 1,335 mg., Laca blanca óxido de titanio: 1 mg., Lactosa monohidrato: 5 mg., Macrogol 20000: 0,445 mg., Sílice coloidal: 16 mg. y Agua desmineralizada c.s.

• Comprimidos recubiertos de 100 mg:

El principio activo es Clorpromazina (como clorhidrato) 100 mg.

Los demás componentes son: Alcohol 96% (v/v) 0,046 ml., Almidón de maíz: 94,8 mg., Azúcar impalpable: 95,2 mg., Colorante amarillo ocaso: 0,0857 mg., Croscarmelosa sódica: 10 mg., Estearato de magnesio: 4 mg., Hipromelosa (HPMC 5-6 cp): 3,2 mg., Lactosa monohidrato: 20 mg., Laca blanca óxido de titanio: 3,429 mg., Macrogol 20000: 1,074 mg. Sílice coloidal: 64 mg., Agua desmineralizada c.s.

• Solución inyectable 2,5%

Cada mililitro de solución contiene:

Clorpromazina (como clorhidrato) 25 mg.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 7 de 8

IF-2018-568962738-APN-DERMA#ANMAT

Página 7 de 8



Los demás componentes son: citrato de sodio trihidrato 1 mg., cloruro de sodio 7 mg., metabisulfito de potasio 0,96 mg., sulfito de sodio anhidro 1 mg., agua para inyectables c.s.

Presentaciones

Comprimidos recubiertos de 25 mg: envases con 30 comprimidos.

Comprimidos recubiertos de 100 mg: envases con 50 comprimidos.

Solución Inyectable 50 mg/2 ml (2,5%): envases con 5 ampollas con 2 ml.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Comprimidos: Elaborados en Av. San Martín 4550, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Solución Inyectable: Elaborada en sanofi-aventis Farmacéutica Ltda., Rua Conde Domingos Papais N° 413, Areião CEP08613-901, Suzano - San Pablo, Brasil.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 15.861

Dirección Técnica: Javier Cirrincione. Farmacéutico

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

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 0800-333-

1234

Última revisión: CCDS V2_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

sanofi-aventis Argentina S.A.
Luciana Cabrera
Apoderada

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

Última revisión: CCDS V3_Ampliactil_PIP_sav012/Sep18 - Aprobado por Disposición N° ...

Página 8 de 8

IF-2018-568962738-APN-DERMA#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-56191732-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 2 de Noviembre de 2018

Referencia: EX-2018-49240741- inf pac ampliactil

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 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: 2018.11.02 16:01:12 -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: 2018.11.02 16:01:15 -03'00'