"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4320

BUENOS AIRES, 25 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010339-12-0 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto AMLOC / AMLODIPINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS, 5 mg; 10 mg, autorizado por el Certificado Nº 39.008.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 91 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 4320

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 37 a 60, desglosando de fojas 37 a 44, para la Especialidad Medicinal denominada AMLOC / AMLODIPINA, forma farmacéutica y concentración: TABLETAS, 5 mg; 10 mg, propiedad de la firma PFIZER S.R.L., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 39.008 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-010339-12-0

DISPOSICIÓN Nº 4320

nc

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

4320

N.M.A.T. FOLIO 31 MESA DE ENTRADAS



# PROYECTO DE PROSPECTO

**AMLOC**
**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 arterias

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal

N.M.A.T. FOLIO 38 MESA DE ENTRADAS

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 de 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 randomizada 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 tres años. La población incluyó pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (45%) angioplastía 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 randomizados a tratamiento doble ciego con AMLOC (5 - 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.

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 39 MESA DE ENTRADAS

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** | **Placebo** | **Reducción de Riesgo** |
|---|---|---|---|
| N (%) | (N = 663) | (N = 655) | (valor *p*) |
| Punto final primario | 110 | 151 | 31% |
| compuesto CV | (16,6) | (23,1) | (0,003) |
| Hospitalización por Angina* | 51 | 84 | 42% |
| | (7,7) | (12,8) | (0,002) |
| Revascularización | 78 | 103 | 27% |
| Coronaria* | (11,8) | (15,7) | (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 randomizó 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 randomizar 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 randomizados 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 6-12 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 35-50 horas y concuerda con la dosificación de una vez por día. Los niveles estables (steady state) en plasma se alcanzan después de 7 - 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 clearence 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

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 40 MESA DE ENTRADAS

vida media de eliminación en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva fueron como se esperaba para el grupo etario estudiado.

***Uso en Niños (para tener coherencia con subitem de Posología)***
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), la amlodipina 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.

**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.

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal

M.A.T. FOLIO 41 MESA DE ENTRADAS

Un estudio controlado con placebo (PRAISE), diseñado para evaluar pacientes con insuficiencia cardíaca Clase III-IV 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 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 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 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 coadministra con inhibidores de CYP3A4.

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal

A.N.M.A.T. FOLIO 42 MESA DE ENTRADAS

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 clearence renal de digoxina en voluntarios normales.
- 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: estudios farmacocinéticos con ciclosporina han demostrado que la amlodipina no altera significativamente los parámetros farmacocinéticos de la ciclosporina.

**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 dos 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/m$^2$, fue similar a la máxima dosis humana recomendada de 10 mg de amlodipina/día. En las ratas, la máxima dosis, en base a mg/m$^2$, 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/m$^2$).

**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 niveles de dosis que fueron 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 conlleve un riesgo mayor para la madre y el feto.

No se sabe si la amlodipina se excreta en la leche humana. En ausencia de esta información, se recomienda que se suspenda la lactancia mientras se administra amlodipina.

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal

M.S.A.N. FOLIO 43 MESA DE ENTRADAS

**EFECTOS 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:
- Desórdenes del Sistema Nervioso: dolor de cabeza, mareos, somnolencia
- Desórdenes cardíacos: palpitaciones
- Desórdenes vasculares: rubor
- Desórdenes gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas
- Cuerpo en general y desórdenes en el sitio de administración: edema, fatiga

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

Efectos adversos menos comúnmente observados tras la comercialización del medicamento incluyeron:
- Desórdenes sanguíneos y linfáticos: leucopenia, trombocitopenia
- Desórdenes metabólicos y nutricionales: hiperglicemia
- Desórdenes psiquiátricos: insomnio, alteraciones del humor
- Desórdenes del Sistema Nervioso: hipertonía, hipoestesia/parestesia, neuropatía periférica, síncope, disgeusia, temblor
- Desórdenes de la visión: trastornos visuales
- Desórdenes auditivos y del laberinto: tinnitus
- Desórdenes vasculares: hipotensión, vasculitis
- Desórdenes respiratorios, torácicos y mediastínicos: tos, disnea, rinitis
- Desórdenes gastrointestinales: cambios en el hábito intestinal, boca seca, dispepsia (incluyendo gastritis), hiperplasia gingival, pancreatitis, vómitos
- Desórdenes de la piel y tejido subcutáneo: alopecía, hiperhidrosis, púrpura, decoloración de la piel, urticaria
- Desórdenes musculoesqueléticos y del tejido conectivo: artralgia, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia
- Desórdenes urinarios y renales: polaquiuria, desórdenes miccionales, nocturia
- Desórdenes del sistema reproductivo y mamario: ginecomastia, disfunción eréctil
- Cuerpo en general y desórdenes en el sitio de administración: astenia, malestar, dolor
- Complementarios: aumento/disminución de peso

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

También se han informado, muy infrecuentemente, hepatitis 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 cefalea, astenia, mareos, dolor abdominal, vasodilatación y epistaxis. La mayoría de los eventos adversos fueron leves o moderados. Se registraron eventos adversos (predominantemente cefalea) en

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal

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 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 y 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, Virrey Loreto 2477, Buenos Aires.
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza

Fecha de la última revisión: .../.../...
*LPD: 19/Febrero/2012*

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

Pfizer S.R.L.
Sandra Beatriz Maza
Directora Técnica
Apoderada Legal