



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

Disposición

Número: DI-2018-5866-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 6 de Junio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000664-18-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-000664-18-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada WELCARD / AMLODIPINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5 mg - 10 mg; aprobada por Certificado N° 40.760.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. – Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A., propietaria de la

Especialidad Medicinal denominada WELCARD / AMLODIPINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, AMLODIPINA (COMO AMLODIPINA BESILATO) 5 mg - 10 mg, los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos: IF-2018-19994868-APN-DERM#ANMAT (rótulo envase primario 5 mg) - IF-2018-19994778-APN-DERM#ANMAT (rótulo envase primario 10 mg) - IF-2018-19994696-APN-DERM#ANMAT (rótulo envase secundario 5 mg) - IF-2018-19994538-APN-DERM#ANMAT (rótulo envase secundario 10 mg); el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-19994968-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-19995053-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 40.760, 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.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-000664-18-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.06.06 09:53:07 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.06.06 09:53:09 -0300'

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO



Blister x 10 u:

<p>Blister WELCARD Comprimidos</p>	<p>WELCARD AMLODIPINA 5 mg Industria Argentina</p> <p> Montpellier</p> <p>Lote N°: _____ Fecha de Vencimiento: _____</p>
---	---

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.


ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.


GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO

IF-2018-19994868-APN-DERM#ANMAT



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-19994868-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: rótulo envase primario 5 mg 664-18-1 Certif 40760.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2018.05.02 14:07:20 -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: 2018.05.02 14:07:20 -03'00

ORIGINAL

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO



WELCARD
AMLODIPINA
Comprimidos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 30 comprimidos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido contiene:

AMLODIPINA (como amlodipina besilato).....5 mg

Excipientes: Almidón de maíz 60 mg; povidona 10500 mcg; talco 7500 mcg; anhídrido silícico coloidal 3 mg; ácido esteárico 4500 mcg; lactosa c.s.p. 150 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE,
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C
PROTEGER DE LA LUZ**

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 40.760

Nota: los envases conteniendo 60 comprimidos llevarán el mismo texto.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994690-AR-RNDRMHA-MAT

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO

página 1 de 1



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-19994696-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: rótulo envase secundario 5 mg 664-18-1 Certif 40760.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.02 14:06:50 -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, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.02 14:06:51 -03'00'

ORIGINAL



PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

WELCARD
AMLODIPINA
Comprimidos

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 30 comprimidos.

Fórmula Cualitativa:

Cada comprimido contiene:

AMLODIPINA (como amlodipina besilato).....10 mg

Excipientes: Almidón de maíz 80 mg; povidona 14 mg; talco 10 mg; anhídrido silícico coloidal 4 mg; ácido esteárico 6 mg; lactosa c.s.p. 200 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE,
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C
PROTEGER DE LA LUZ**

No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:

"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 40.760

Nota: los envases conteniendo 60 comprimidos llevarán el mismo texto.

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994538-APN-DEPM#ANMAT
QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

página 1 de 1

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-19994538-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: rótulo envase secundario 10 mg 664-18-1 Certif 40760.pdf

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 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: 2018.05.02 14:06:24 -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: 2018.05.02 14:06:24 -03'00'



**PROYECTO DE PROSPECTO
WELCARD**

AMLODIPINA

Comprimidos

Industria Argentina

Venta bajo receta

FÓRMULA:

WELCARD

Cada comprimido contiene:

AMLODIPINA (como amlodipina besilato).....5 mg

Excipientes: Almidón de maíz 60 mg; povidona 10500 mcg; talco 7500 mcg; anhídrido silícico coloidal 3 mg; ácido esteárico 4500 mcg; lactosa c.s.p. 150 mg.

WELCARD

Cada comprimido contiene:

AMLODIPINA (como amlodipina besilato).....10 mg

Excipientes: Almidón de maíz 80 mg; povidona 14 mg; talco 10 mg; anhídrido silícico coloidal 4 mg; ácido esteárico 6 mg; lactosa c.s.p. 200 mg.

ACCIÓN TERAPEÚTICA

Bloqueante de los canales del calcio de acción prolongada.

Código ATC: C08CA01

INDICACIONES

Hipertensión arterial:

Amlodipina está indicada para el tratamiento de la hipertensión arterial. Puede ser usada sola o en combinación con otros agentes antihipertensivos.

Enfermedad coronaria arterial:

Angina Estable Crónica: Amlodipina está indicada para el tratamiento sintomático de la angina estable crónica. Puede ser usado solo o en combinación con otros agentes antianginosos.

Angina Vasoespástica (de Prinzmetal o Angina Variable): Amlodipina está indicada para el tratamiento de la angina vasoespástica sospechada o confirmada. Amlodipina puede ser usada sola o en combinación con otras drogas antianginosas.

Enfermedad arterial coronaria documentada por angiografía: En pacientes con enfermedad arterial coronaria recientemente documentados por angiografía y sin falla cardíaca con fracción de eyección < 40 %, está indicado para reducir el riesgo de hospitalización por angina y reducir el riesgo de un procedimiento de revascularización coronaria.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994968-APN-DERM#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

página 1 de 10
GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO



ACCIÓN FARMACOLÓGICA

ORIGINAL

Mecanismo de acción:

Amlodipina es un antagonista del calcio dihidropiridínico (antagonista del ion calcio o bloqueante del canal de calcio lento) que inhibe el pasaje transmembrana de los iones de calcio dentro del músculo liso vascular y el músculo cardíaco. Los datos experimentales sugieren que Amlodipina se une tanto a los sitios de unión dihidropiridina como no dihidropiridina. Los procesos contráctiles del músculo cardíaco y el músculo liso vascular son dependientes del movimiento de iones del calcio extracelulares hacia adentro de estas células a través de canales del ion calcio específicos. Amlodipina inhibe selectivamente el influjo del ion calcio a través de las membranas celulares con un efecto mayor sobre las células del músculo vascular liso que sobre las células del músculo cardíaco. Pueden detectarse *in vitro* efectos inotrópicos negativos, que no han sido detectados en animales sanos a dosis terapéuticas, la concentración de calcio sérico no se ve afectada por Amlodipina. Dentro del rango de pH fisiológico, Amlodipina es un compuesto ionizado ($pK_a=8,6$) y su interacción cinética con el receptor de canal de calcio es caracterizado por una tasa gradual de asociación y disociación con el sitio de unión del receptor, resultando en un inicio gradual del efecto.

Amlodipina es un vasodilatador arterial periférico que actúa directamente sobre el músculo liso vascular para causar una reducción en la resistencia vascular periférica y una reducción en la presión sanguínea.

Los mecanismos precisos por los cuales Amlodipina alivia la angina no han sido completamente delineados, pero se piensa que incluyen los siguientes:

Angina de ejercicio: En pacientes con este tipo de angina, amlodipina reduce la resistencia periférica total (poscarga) contra la cual el corazón trabaja y reduce la presión, y por lo tanto la demanda de oxígeno miocárdica, a cualquier nivel de ejercicio.

Angina vasoespástica: Se ha demostrado que amlodipina bloquea la contricción y restaura el flujo sanguíneo en las arterias coronarias y arteriolas en respuesta al calcio, epinefrina potásica, serotonina y análogos de tromboxano A₂ en modelos animales experimentales y en vasos coronarios humanos *in vitro*. Esta inhibición del espasmo coronario es responsable de la efectividad de amlodipina en la angina vasoespástica (Prinzmetal o variante)

FARMACODINAMIA

Hemodinámica: Luego de la administración de dosis terapéuticas a pacientes con hipertensión, amlodipina produce vasodilatación resultando en una reducción de las presiones sanguíneas tanto supina como de pie. Estos descensos en la presión arterial no son acompañados por un cambio significativo en la frecuencia cardíaca o los niveles de catecolaminas en plasma con una dosis crónica. Aunque la administración intravenosa aguda de amlodipina disminuye la presión arterial y aumenta la frecuencia cardíaca en estudios hemodinámicas, de pacientes con angina estable crónica, la administración oral crónica de amlodipina en ensayos clínicos no condujo a cambios significativos clínicamente en la frecuencia cardíaca de presiones cardíaca en pacientes normotensos con angina.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19904068-ARND-DE-MA-S-MAT

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
página 2 de 10 APODERADO



ORIGINAL

Con la administración oral crónica de amlodipina una vez al día, la efectividad antihipertensiva se mantiene durante al menos 24 horas. Las concentraciones plasmáticas se correlacionan con el efecto tanto en pacientes jóvenes como ancianos. La magnitud de la reducción en la presión sanguínea con amlodipina también se correlaciona con la magnitud de la elección del pre-tratamiento; por lo tanto, en individuos con hipertensión moderada (presión diastólica 105-114 mmHg) tuvieron aproximadamente una respuesta 50% mayor que los pacientes con hipertensión leve (presión diastólica 90-104 mmHg). Los sujetos normotensos no experimentaron cambios significativos clínicamente en las presiones arteriales (+1/-2 mmHg).

En pacientes hipertensos con función renal normal, las dosis terapéuticas de amlodipina producen un descenso en la resistencia vascular renal y un aumento en la tasa de filtración glomerular y del flujo de plasma renal efectivo sin cambio en la fracción de filtración o proteinuria.

Como cualquier bloqueante de canales de calcio, las medidas hemodinámicas de la función cardíaca en reposo y durante el ejercicio en pacientes con función ventricular normal tratados con amlodipina han demostrado generalmente un pequeño aumento en el índice cardíaco sin influencia importante en dP/dt o volumen o presión diastólica final del ventrículo izquierdo. En estudios hemodinámicos, amlodipina no ha sido asociada con un efecto inotrópico negativo cuando fue administrado en un rango de dosis terapéutico en animales intactos y hombres, incluso cuando se han coadministrado con betabloqueantes a hombres. Hallazgos similares, sin embargo, han sido observados en pacientes normales o bien compensado con falla cardíaca con agentes que poseen efecto inotrópico negativo significativo.

Efectos electrofisiológicos: Amlodipina no cambia la función del nodo sinoauricular o la conducción auriculo ventricular en animales intactos u hombres. En pacientes con angina estable crónica, la administración intravenosa de 10 mg no alteró significativamente la conducción A-H y H-V ni el tiempo de recuperación del nódulo sinusal luego de la estimulación. Se obtuvieron resultados similares en pacientes que recibieron amlodipina y beta bloqueantes de forma concomitante. En estudios clínicos en los cuales se administró amlodipina en combinación con betabloqueantes a pacientes ya sea con hipertensión o angina, no se observaron efectos adversos sobre los parámetros electrocardiográficos. En ensayos clínicos con pacientes que sólo tenían angina, amlodipina no alteró los intervalos electrocardiográficos ni produjo mayores grados de bloqueo AV.

FARMACOCINÉTICA

Absorción, distribución y unión a proteínas plasmáticas:

Después de la administración oral de dosis terapéutica, amlodipina se absorbe bien con niveles sanguíneos máximos entre 6-12 horas después de la dosis. La biodisponibilidad absoluta se ha estimado entre 64 y 80 %. La biodisponibilidad de amlodipina no ha sido alterada por la presencia de alimentos.

QUIMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994968-APN-DEDERM#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

página 3 de 10
GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO



ORIGINAL

Biotransformación/eliminación:

Amlodipina es convertida extensamente (cerca del 90%) en metabolitos inactivos vía el metabolismo hepático con el 10 % del compuesto madre y el 60% de los metabolitos excretados en orina. Los estudios en vivo demostraron que aproximadamente el 93% de la droga circulante esta unida a las proteínas plasmáticas en pacientes hipertensos. La eliminación del plasma es bifásica con la semivida de eliminación terminal de aproximadamente 30-50 horas. Los niveles de amlodipina en plasma en el estado estacionario se alcanzó luego de 7-8 días de dosificación diaria consecutiva. La farmacocinética de amlodipina no se altera significativamente por la insuficiencia renal. Por lo tanto, pacientes con falla renal pueden recibir la dosis inicial normal. Los pacientes ancianos y pacientes con insuficiencia hepática han disminuido el clearance de amlodipina con un aumento resultante en el AUC de aproximadamente el 40-60% y por lo tanto requiere una dosis inicial más baja. Un aumento similar en el AUC fue observado en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a grave.

POSOLOGÍA/ DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

La dosis antihipertensiva inicial es de 5 mg diarios, la máxima dosis diaria es de 10 mg. Pacientes pequeños, frágiles, o ancianos, o pacientes con insuficiencia hepática pueden empezar con 2,5 mg una vez al día y esta dosis puede ser usada cuando se agrega amlodipina a otra terapia antihipertensiva.

Se debe ajustar la dosis de acuerdo a los objetivos de presión sanguínea deseados. En general, el ajuste debe hacerse entre 7 a 14 días de forma tal que el médico pueda evaluar completamente la respuesta del paciente para cada nivel de dosis. Se puede realizar el ajuste de forma más rápida, si está clínicamente justificado, siempre que el paciente sea evaluado frecuentemente.

Angina: la dosis recomendada para angina crónica estable o vasoespástica es 5-10 mg, con la dosis más baja sugerida en los pacientes ancianos o con insuficiencia hepática. La mayor parte de los pacientes requieren 10 mg para un efecto adecuado.

Enfermedad arterial coronaria: el rango de dosis recomendada para pacientes con enfermedad arterial coronaria es de 5-10 mg una vez al día. En estudios clínicos la mayoría de los pacientes requirió 10 mg.

Niños

La dosis antihipertensiva oral en pacientes pediátricos entre 6-17 años es de 2,5 mg a 5 mg una vez al día. Dosis en exceso de 5 mg diarios no han sido estudiadas en esta población.

CONTRAINDICACIONES

Welcard está contraindicado en casos de hipersensibilidad a la droga o a alguno de los excipientes.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994968-APN-DERM#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

página 4 de 10 GERMAN FERNANDEZ OTERO
AUTORIZADO



ORIGINAL

ADVERTENCIAS

Hipotensión

Es posible la aparición de hipotensión sintomática particularmente con estenosis aórtica grave. Debido al inicio gradual de la acción, es improbable la aparición de hipotensión aguda.

Empeoramiento de la angina o infarto de miocardio

Luego del comienzo o aumento de la dosis de amlodipina puede desarrollarse empeoramiento de la angina o infarto agudo de miocardio, particularmente en pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva grave.

Pacientes con falla hepática

Debido a que amlodipina es extensamente metabolizada en el hígado y la semivida de eliminación plasmática es de 64 horas en pacientes con insuficiencia hepática, se debe ajustar la dosis lentamente cuando se administra amlodipina en pacientes con esta patología.

PRECAUCIONES

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Impacto de otras drogas sobre amlodipina

La coadministración de cimetidina, antiácidos a base de magnesio e hidróxido de aluminio, sildenafil y jugo de pomelo no tienen impacto sobre la exposición de amlodipina.

-Inhibidores CYP3A4

Coadministración con inhibidores CYP3A4 (moderados y fuertes) resulta en una exposición sistémica aumentada de amlodipina y puede requerir reducción de dosis. Monitorear síntomas de hipotensión y edema cuando amlodipina es coadministrada con inhibidores CYP3A4 para determinar la necesidad de ajuste de dosis.

La coadministración de una dosis diaria de 180 mg de diltiazem con 5 mg de amlodipina en pacientes ancianos hipertensos resultó en un aumento del 60% en la exposición sistémica de amlodipina. La coadministración de eritromicina en voluntarios sanos no cambió significativamente la exposición sistémica de amlodipina. Sin embargo, los inhibidores fuertes de CYP3A4 como Itracozanol, Claritromicina puede aumentar la concentración plasmática de amlodipina en gran medida.

-Inductores CYP3A4

No hay información disponible sobre los efectos cuantitativos de los inductores CYP3A4 sobre amlodipina. La presión sanguínea debe ser estrechamente monitoreada cuando amlodipina es coadministrada con inductores CYP3A4.

-Sildenafil

Monitorear la hipotensión cuando se coadministra sildenafil con amlodipina.

Impacto de amlodipina sobre otras drogas

La administración de amlodipina no afecta la exposición a atorvastatina, digoxina, etanol y el tiempo de respuesta de protrombina a warfarina.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994968-APN-DERM#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

página 5 de 10

GERMAN FERNANDEZ OTERO
APODERADO



ORIGINAL

-Simvastatina

La coadministración de múltiples dosis de 10 mg de amlodipina con 80 mg de simvastatina resultó en un aumento del 77 % en la exposición sistémica de simvastatina comparado con simvastatina sola. Limitar la dosis de simvastatina en pacientes con amlodipina a 20 mg diarios.

-Inmunosupresores

Amlodipina puede incrementar la exposición sistemática de ciclosporina o tacrolimus cuando se coadministran. Se recomienda monitoreo frecuente de los niveles sanguíneos de ciclosporina y tacrolimus y se debe ajustar la dosis cuando se considere apropiado.

Un estudio prospectivo en pacientes trasplantados de riñón (N=11) mostraron un promedio de 40 % de aumento en los niveles de ciclosporina más bajos cuando se administró concomitantemente con amlodipina.

-Tacrolimus: un estudio prospectivo en voluntarios chinos sanos (N=9) expresores de CYP3A5 mostró un aumento de 2,5 a 4 veces en la exposición a tacrolimus cuando se administra concomitantemente con amlodipina comparado con tacrolimus solo. Este hallazgo no fue observado en no expresores de CYP3A5 (N=6). Sin embargo, ha sido reportado un aumento 3 veces en la exposición de tacrolimus en un paciente trasplantado de riñón (no expresor CYP3A5) sobre el inicio de amlodipina para el tratamiento de la hipertensión postransplante resultó en la reducción de la dosis de tacrolimus.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Las ratas y ratones tratados con amlodipina en la dieta durante 2 años, a unas concentraciones calculadas para proveer diariamente niveles de dosis de 0,5, 1,25 y 2,5 mg/kg/día de amlodipina, no mostraron evidencia de efecto carcinogénica de la droga. Para el ratón, la dosis más alta fue, en una base de mg/m², similar a la dosis humana recomendada máxima de 10 mg amlodipina/día. Para la rata, la dosis más alta fue, en una base de mg/m², aproximadamente dos veces la dosis humana recomendada máxima.

Los estudios de mutagenicidad realizados con amlodipina no revelaron efectos relacionados con la droga tanto a nivel del gen como en el cromosoma.

No hubo efecto sobre la fertilidad de las ratas tratadas oralmente con amlodipina (machos durante 64 días y hembras durante 14 días previos al apareamiento) a dosis hasta 10 mg/amlodipina/kg/día (8 veces la dosis humana recomendada máxima de 10 mg/día en una base de mg/m²)

*en base a un peso de paciente de 50 kg.

Embarazo y lactancia

Categoría C

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Amlodipina debe ser usada durante el embarazo solo si el potencial beneficio justifica el riesgo en el feto.

Se desconoce si amlodipina se excreta por leche humana. Debido a esto, se recomienda que se discontinúe la lactancia mientras se administra amlodipina.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994968-APN-DERM#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

página 6 de 10 FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO

ORIGINAL



Datos preclínicos sobre seguridad:

No hubo evidencia de teratogenicidad u otra toxicidad embrio/fetal cuando las ratas conejas preñadas fueron tratadas oralmente con amlodipina a dosis de hasta 10 mg de amlodipina/kg/día (respectivamente 8 veces ^{**} y 23 veces ^{***} la máxima dosis humana recomendada de 10 mg sobre una base de mg/m²) durante sus respectivos periodos de mayor organogénesis. Sin embargo, un pequeño tamaño disminuyó significativamente (en aproximadamente un 50 %) y el número de muertes intrauterinas aumentó significativamente (aproximadamente 5 veces) en ratas que recibieron amlodipina a una dosis equivalente a 10 mg de amlodipina/kg/día durante 14 días antes del apareamiento y a través del apareamiento y la gestación. Se vio que amlodipina prolongó tanto el periodo de gestación como la duración de alumbramiento en ratas a esta dosis.
^{**} en base a un peso de paciente de 50 kg.

Empleo en pediatría

Amlodipina en dosis de 2,5 hasta 5 mg diarios es efectivo en disminuir la presión arterial en pacientes desde 6 hasta 17 años. Se desconoce el efecto en niños menores de 6 años. En 62 pacientes hipertensos de 6 a 17 años que recibieron dosis de amlodipina entre 1,25 mg hasta 20 mg el clearance ajustados al peso y el volumen de distribución fueron similares a los valores en los adultos.

Empleo en ancianos

Estudios clínicos de amlodipina no incluyeron suficiente número de sujetos de 65 años o mayores para determinar si responde en forma diferente de los pacientes jóvenes. Otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas entre los ancianos y los jóvenes. En general la selección de la dosis de un paciente anciano debe ser con precaución, generalmente empezando en el final bajo del rango de dosis, reflejando la frecuencia mayor de disminución de la función hepática, renal o cardíaca y de la enfermedad concomitante o terapia con otras drogas. Los pacientes ancianos disminuyeron el clearance de amlodipina con un aumento resultante de AUC de aproximadamente 40-60 %, y una dosis inicial más baja puede ser requerida.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos son realizados bajo condiciones variables, las reacciones adversas observadas en ellos no pueden ser comparadas directamente con las frecuencias de ensayos clínicos de otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La seguridad de amlodipina ha sido evaluada en más de 11.000 pacientes en los Estados Unidos y otros ensayos en países diferentes. En general el tratamiento con amlodipina fue bien tolerado hasta dosis de 10 mg diarios. La mayor parte de reacciones adversas durante la terapia con amlodipina fueron leves a severas. En ensayos clínicos controlados se compararon directamente amlodipina (N=1730) a dosis de hasta 10 mg con placebo (N=1250), la discontinuación de amlodipina debido a reacciones adversas fue requerido en solo el 1,5 % de los pacientes y no fue significativamente diferente del placebo

QUIMICA MONTPELLIER S. A.

ROSARA LAURA KELMAN
DIRECTORA TECNICA

IF-2018-19994968-APN-DERM#ANMAT
QUIMICA MONTPELLIER S.A.

página 7 de 10
BERNARD FERNANDEZ OTERO
APODERADO



(aproximadamente 1%). Los efectos adversos más comúnmente reportados frecuentes que el placebo están descriptos en la Tabla 1. La incidencia (%) de los efectos adversos que ocurrieron de un modo relacionado con la dosis es la siguiente:

Tabla 1

	2,5 mg N=275	5mg N=296	10mg N=268	Placebo N=520
Edema	1,8	3,0	10,8	0,6
Mareo	1,1	3,4	3,4	1,5
Enrojecimiento	0,7	1,4	2,6	0,0
Palpitaciones	0,7	1,4	4,5	0,6

Otras reacciones adversas que no fueron dosis relacionadas, pero fueron reportadas con una incidencia mayor que el 1,0 % en ensayos clínicos controlados contra placebo, se detallan a continuación en la Tabla 2:

Tabla 2

	Amlodipina (%) N=1730	Placebo (%) N=1250
Fatiga	4,5	2,8
Náusea	2,9	1,9
Dolor abdominal	1,6	0,3
Somnolencia	1,4	0,6

Las diversas experiencias adversas que parecen haber estado relacionadas con la droga y la dosis, que fueron de una incidencia mayor en mujeres que hombres asociados con el tratamiento con amlodipina se muestran en la Tabla 3:

Tabla 3

	Amlodipina Hombres N=1218	Amlodipina Mujeres N=512	Placebo Hombres N=914	Placebo mujeres N=336
Edema	5,6	14,6	1,4	5,1
Enrojecimiento	1,5	4,5	0,3	0,9
Palpitaciones	1,4	3,3	0,9	0,9
Somnolencia	1,3	1,6	0,8	0,3

Los siguientes eventos ocurrieron en < 1% pero > 0,1% de pacientes en ensayos clínicos controlados o bajo condiciones de ensayos clínicos abiertos o experiencia de marketing donde es incierta una relación causal; se enumeran para alertar al médico sobre una posible relación:

-Cardiovascular: arritmia (incluyendo taquicardia ventricular y fibrilación auricular), bradicardia, dolor de pecho, isquemia periférica, síncope, taquicardia, vasculitis.

-Sistema nervioso central y periférico: hipostesia, neuropatía periférica, parestesia, temblor, vértigo.

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
 DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994968-APN-DEP#ANMAT
 QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
 APODERADO

ORIGINAL



- Gastrointestinal:** anorexia, constipación, disfagia, diarrea, flatulencia, pancreatitis, vómitos, hiperplasia gingival.
- General:** reacción alérgica, astenia***, dolor de espalda, tuforadas, malestar, dolor rigidez, aumento de peso, disminución de peso.
- Musculoesqueléticos:** artralgia, artrosis, calambres musculares***, mialgia.
- Psiquiátricas:** disfunción sexual (hombres y mujeres), insomnio, nerviosismo, depresión, sueños anormales, ansiedad, despersonalización.
- Sistema respiratorio:** disnea***, epistaxis.
- Piel y apéndices:** angioedema, eritema multiforme, prurito***, rash***, rash eritematoso, rash maculopapular.
- Sentidos especiales:** visión anormal, conjuntivitis, diplopía, dolor de ojos, tinnitus.
- Sistema urinario:** frecuencia de micción, trastorno de micción, nicturia.
- Sistema nervioso autónomo:** sequedad de boca, aumento de sudoración.
- Metabólico y nutricional:** hiperglucemia, sed.
- Hemopoyético:** leucopenia, púrpura, trombocitopenia.

*** estos eventos ocurrieron en menos del 15% de los ensayos controlados versus placebo, pero la incidencia de estos efectos adversos fue entre 1-2 % en todos los estudios de múltiples dosis.

La terapia con amlodipina no fue asociada con cambios clínicamente significativos en los test de laboratorios. No se observaron cambios en el potasio sérico, en la glucosa sérica, en los triglicéridos totales, en el colesterol total, en el HDL colesterol, en el ácido úrico, en el nitrógeno ureico sanguíneo o creatinina.

Experiencia postmarketing

Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente de una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar con confianza su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición de la droga.

Los siguientes eventos postmarketing han sido reportados infrecuentemente donde una relación causal es incierta: ginecomastia.

En la experiencia postmarketing, ictericia y aumento de enzimas hepáticas (la mayor parte consistente con colestasis o hepatitis) en algunos casos suficientemente graves como para requerir hospitalización, han sido reportados en asociación con el uso de amlodipina.

Los reportes postmarketing también revelaron una posible asociación entre los trastornos extrapiramidales y amlodipina.

Amlodipina ha sido usada con seguridad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia cardíaca congestiva bien compensada, enfermedad arterial coronaria, enfermedad vascular periférica, diabetes mellitus y perfiles lipídicos anormales.

SOBREDOSIFICACIÓN

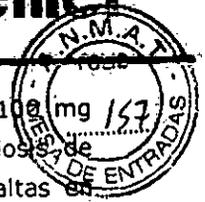
Se espera que la sobredosificación cause excesiva vasodilatación periférica con marcada hipotensión y una posible taquicardia refleja. En humanos la experiencia con sobredosificación intencional con amlodipina es limitada.

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-19994968-APN-DE#ANMAT
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

página 9 de 10
BERNARD FERNANDEZ OTERO
APODERADO



Las dosis orales simples de amlodipina equivalente a 40 mg amlodipina/kg y 100 mg amlodipina/kg en ratones y ratas, respectivamente, causaron muertes. Las dosis de amlodipina simples orales equivalentes a 4 o más mg amlodipina/kg o más altas en perros (11 o más veces la dosis humana recomendada máxima sobre una base de mg/m^2) causaron una marcada vasodilatación periférica e hipotensión. Si ocurre una sobredosificación masiva, se debe iniciar monitoreo cardíaco activo y respiratorio. Las medidas de presión arterial frecuentes son esenciales. Si la hipotensión ocurre, se debe proveer soporte cardiovascular que incluya elevación de las extremidades y la administración de fluidos. Si la hipotensión permanece sin respuesta a estas medidas conservadoras, se debe considerar la administración de vasopresores (como fenilefrina) prestando atención al volumen circulante y a la orina. Como amlodipina se une fuertemente a las proteínas, probablemente no sea beneficioso el uso de hemodiálisis. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4658-7777/ 4654-6648

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en lugar seco a temperatura ambiente, variación admitida entre 15°C y 30°C. Proteger de la luz. No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

Certificado N°: 40.760

Fecha de última revisión://...//....

ANTE LA PRESCRIPCIÓN MÉDICA DE FRACCIONAR EL COMPRIMIDO, PROCEDER DE LA SIGUIENTE FORMA:

Apoyar el comprimido sobre una superficie rígida y plana, y presionar a ambos lados de la ranura hasta lograr el corte.



QUIMICA MONTPPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUIMICA MONTPPELLIER S.A.

GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-19994968-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: prospectos 664-18-1 Certif 40760

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: 2018.05.02 14:07:35 -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: 2018.05.02 14:07:36 -03'00'



2. ¿QUIÉNES NO DEBEN TOMAR WELCARD?

No tome Welcard si usted:

- Es alérgico a cualquiera de los ingredientes de Welcard. El ingrediente activo es amlodipina.

3.- ¿QUÉ DEBO DECIRLE A MI MÉDICO ANTES DE TOMAR WELCARD?

Cuéntele a su médico:

- Todos los medicamentos bajo receta o venta libre que está tomando, incluyendo los medicamentos naturales o herbarios.
- Si alguna vez tuvo enfermedad cardíaca
- Si alguna vez tuvo problemas del hígado
- Si está embarazada o planea estarlo. Su médico decidirá si Welcard es el mejor tratamiento para usted.
- Si está amamantando. No amamante mientras toma Welcard. Puede dejar de amamantar o tomar otro medicamento.

4. ¿CÓMO DEBO TOMAR WELCARD?

- Tome Welcard una vez al día, con o sin alimentos.
- Puede ser más fácil para usted si toma su medicamento a la misma hora cada día, ya sea en el desayuno como en la cena, o a la hora de dormir. No tome más de una dosis de Welcard al mismo tiempo.
- Si usted se olvida una dosis, tómela tan pronto como se acuerde. No tome Welcard si ya pasaron 12 horas desde que perdió su última dosis. En ese caso espere, y tome la siguiente dosis a la hora de siempre.
- Otros medicamentos: usted puede usar medicamentos que contenga nitroglicerina e Welcard en conjunto. Si usted toma nitroglicerina para la angina, no deje de tomarla mientras toma Welcard.
- Mientras esté tomando Welcard, no deje de tomar los otros medicamentos prescritos por el médico, incluyendo cualquier otro medicamento para la presión sanguínea, sin hablar previamente con su médico.
- Si usted tomó muchas dosis de Welcard juntas, llame a su médico o a un centro de intoxicaciones cercano, o vaya rápidamente al hospital más cercano.

5. ¿QUÉ DEBO EVITAR MIENTRAS TOMO WELCARD?

- No amamante. Se desconoce si Welcard pasa a través de leche materna.
- No comience ningún medicamento recetado o de venta libre o suplementos dietarios, a menos que lo hable con su médico previamente.

6.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE WELCARD?

Welcard puede causar los siguientes efectos adversos. La mayor parte de ellos son leves a moderados.

- Hinchazón de las piernas o tobillos
- Cansancio, sueño extremo

QUÍMICA MONTPELLIER S. A.

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

IF-2018-1995053-APN-DERMA#ANMAT

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO 2
APODERADO

página 2 de 3



- Dolor de estómago, náuseas
- Mareo
- Enrojecimiento (sensación de calor en la cara)
- Arritmia (ritmo cardíaco irregular)
- Rigidez muscular, temblor y/o movimientos musculares anormales
- Raramente, cuando algunos pacientes comienzan a tomar **Welcard** o aumentar su dosis, pueden tener un ataque cardíaco o empeorar los síntomas de su angina.

Si considera que sufre alguno de los efectos adversos mencionados o aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

7.- CONSERVACIÓN DE WELCARD

CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE.
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 Y 30°C. PROTEGER DE LA LUZ
No retirar del envase hasta el momento de uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

8.- PRESENTACIÓN

Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

*"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".*

Certificado N°: 40.760

Fecha de última revisión: --/--/--

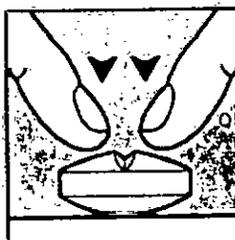
QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.

ANTE LA PRESCRIPCIÓN
MÉDICA DE FRACCIONAR EL
COMPRIMIDO, PROCEDER DE
LA SIGUIENTE FORMA:

Apoyar el comprimido sobre una
superficie rígida y plana, y
presionar a ambos lados de la
ranura hasta lograr el corte.



QUÍMICA MONTEPELLIER S.A. 19985053-APN

ROSANA LAURA KELMAN
DIRECTORA TÉCNICA

QUÍMICA MONTEPELLIER S.A.
GERMÁN FERNÁNDEZ OTERO
APODERADO



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-19995053-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 2 de Mayo de 2018

Referencia: inf pacientes 664-18-1 Certif 40760.

/ El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 3 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: 2018.05.02 14:07:53 -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: 2018.05.02 14:07:53 -03'00'