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

DISPOSICIÓN Nº 0625

BUENOS AIRES, 27 ENE 2011

VISTO el Expediente nº 1-47-5062-10-9 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por las presentes actuaciones la firma CRAVERI S.A.I.C. solicita una nueva forma farmacéutica y concentración para la especialidad medicinal denominada INDAPAMIDA CRAVERI / INDAPAMIDA .

Que lo solicitado se encuadra en los términos de la Ley N° 16.463, Decreto reglamentario N° 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios N° 1.890/92 y 177/93

Que como surge de la documentación aportada ha satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

Que la Dirección de Evaluación de Medicamentos y Afines y el Instituto Nacional de Medicamentos han tomado la intervención de su competencia.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de

Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos nº 1.490/92 y nº 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase a la firma CRAVERI S.A.I.C. para la especialidad medicinal que se denominará INDAPAMIDA LP CRAVERI / INDAPAMIDA la nueva forma farmacéutica de COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA, según datos característicos del producto que se detallan en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integral de la presente Disposición.

ARTICULO 2º. - Establécese que el Anexo de autorización de modificaciones forma parte integral de la presente disposición y deberá correr agregado al Certificado Nº 51114 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 3º.- Acéptanse los proyectos de rótulos y prospectos

obrantes de fojas 191 a 193 y 194 a 205.

ARTICULO 4º.- Inscríbase la nueva forma farmacéutica autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales.

ARTICULO 5º. - Anótese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese

al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original; cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente nº 1-47-5062-10-9

DISPOSICIÓN Nº 0625

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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....0..6..2...5...., a los efectos de ser anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 51114, y de acuerdo con lo solicitado por la firma CRAVERI S.A.I.C. la nueva forma farmacéutica cuyos datos a continuación se detallan:

- NOMBRE COMERCIAL: INDAPAMIDA LP CRAVERI
- NOMBRE/S GENÉRICO/S: INDAPAMIDA
- FORMA FARMACÉUTICA: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACION PROLONGADA
- CONCENTRACIÓN: INDAPAMIDA 1,5 mg.
- EXCIPIENTES: LACTOSA ANHIDRA D.T. 119,14 mg, HPMC 77,38 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 1 mg, ACIDO SILICICO COLOIDAL (TIPO 200) 1 mg, LAY AQ (ALCOHOL POLIVINILICO, DIOXIDO DE TITANIO Y POLIETILENGLICOL 3000) 6 mg.
- ENVASES Y CONTENIDO POR UNIDAD DE VENTA: BLISTER AL / PVC, CONTENIENDO 30 UNIDADES.
- PERIODO DE VIDA ÚTIL: VEINTICUATRO (24) MESES, CONSERVADO A TEMPERATURA MENOR A 30ºC.
- CONDICIÓN DE EXPENDIO: BAJO RECETA.

RP

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

- LUGAR DE ELABORACIÓN: ARENGREEN 830, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.
- Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal n° 5417/03.
- Expediente trámite de autorización 1-47-2715-03-9.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a CRAVERI S.A.I.C., Certificado de Autorización n° 51114, en la Ciudad de Buenos Aires, 27 ENE 2011

Expediente nº 1-47-5062-10-9

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº 0625

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

CRAVERI

FOLIO 198 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de Prospecto

INDAPAMIDA LP CRAVERI
IDAPAMIDA 1,5 mg
Comprimidos recubiertos de liberación prolongada
Venta bajo receta
Industria Argentina

Fórmula cuali-cuantitativa:
Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene

MATERIA PRIMA	FÓRMULA UNITARIA (mg)
NUCLEOS	
Indapamida	1,500
Lactosa anhidra D.T.	119,14
HPMC (methocel K15M Premium)	77,36
Estearato de magnesio	1,000
Acido silícico coloidal (Tipo 200)	1,000
RECUBRIMIENTO	
Lay Aq	6,000

Acción terapéutica:
Antihipertensivo diurético

Indicación terapéutica:
Hipertensión arterial esencial.

Propiedades farmacológicas:
Diurético del segmento cortical de dilución.
La indapamida es un derivado sulfamídico con núcleo indol, emparentado con los diuréticos tiazídicos en el plan farmacológico, que actúa inhibiendo la reabsorción de sodio a nivel del segmento cortical de dilución. Aumenta la excreción urinaria de sodio y de cloruros, y en menor grado, la excreción de potasio y de magnesio, aumentando así la diuresis y ejerciendo una acción antihipertensiva.
Los estudios de fases II y III han mostrado, en monoterapia, un efecto antihipertensor que se prolonga durante 24 horas. Aparece con dosis donde sus propiedades diuréticas se muestran escasamente.
Su actividad antihipertensora se relaciona con una mejoría de la adaptabilidad arterial y una disminución de las resistencias periféricas totales y arteriolares.
La indapamida reduce la hipertrofia ventricular izquierda.
Existe un límite del efecto antihipertensor de los diuréticos tiazídicos y emparentados mas allá de ciertas dosis, mientras que los efectos adversos siguen aumentando: en caso de ineficacia del tratamiento no hay que tratar de aumentar las dosis.
Por otra parte, se ha demostrado a corto, mediano y largo plazo en el hipertenso, que la Indapamida:
- respeta el metabolismo lipídico: triglicéridos, colesterol LDL y colesterol HDL;
- respeta el metabolismo glucídico, incluso en el hipertenso diabético.

Farmacocinética:
La INDAPAMIDA LP CRAVERI se presenta bajo una forma galénica de liberación prolongada gracias a un sistema de matrices con dispersión del principio activo dentro de un soporte que permite una liberación prolongada de la Indapamida.
Absorción: la fracción liberada de Indapamida es rápida y totalmente absorbida por el tracto digestivo.
La indigestión de alimentos aumenta ligeramente la velocidad de absorción, pero no influye sobre la cantidad de producto absorbido. El pico sanguíneo después de la administración única se alcanza aproximadamente 12 horas después de la toma, la repetición de las tomas permite limitar las variaciones de concentraciones sanguíneas entre dos tomas. Existe una variabilidad intraindividual. Distribución: la unión con las proteínas plasmáticas es del 79%. La vida media de eliminación está comprendida entre 14 y 24 horas (con una media de 18 horas); el estado de

DR. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 4980

José Luis Milone
APODERADO

FOLIO 199 MESA DE ENTRADAS

equilibrio se alcanza después de 7 días, las administraciones repetidas no provocan acumulación.
Metabolismo: la eliminación es esencialmente urinaria (70% de la dosis) y fecal (22%), en forma de metabolitos inactivos.
Poblaciones con riesgo: los parámetros farmacocinéticos permanecen invariables en los pacientes con insuficiencia renal.

Posología y administración:
Vía oral: 1 comprimido cada 24 horas, de preferencia por la mañana.

Datos de seguridad preclínicos:
Las dosis mas elevadas no mejoran la acción antihipertensiva en diferentes especies animales (40 a 8000 veces la dosis terapéutica), pero han mostrado una exacerbación de las propiedades diuréticas de la Indapamida. Los principales síntomas de los estudios de toxicidad aguda se relacionan con la actividad farmacológica de la Indapamida, es decir, bradipnea y vasodilatación periférica.

Contraindicaciones:
- Hipersensibilidad a las sulfamidas, insuficiencia renal grave, encefalopatía hepática o insuficiencia hepática grave, hipocaliemia.

Precauciones y Advertencias:
En caso de afección hepática, los diuréticos emparentados con los tiazídicos pueden inducir una encefalopatía hepática, en este caso, la administración del diurético debe interrumpirse inmediatamente.
En ciertos pacientes pueden producirse reacciones individuales relacionadas con una disminución de la presión arterial, y por consiguiente, puede disminuir la aptitud a conducir vehículos o utilizar máquinas.

Precauciones de empleo:
Equilibrio hidroelectrolítico:
Natremia: debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento y después a intervalos regulares.
En efecto, cualquier tratamiento diurético puede provocar una hiponatremia, cuyas consecuencias en algunos casos pueden ser graves. Como la disminución de la natremia puede ser inicialmente asintomático, es indispensable un control regular, el cual debe ser aun mas frecuente en las poblaciones con riesgo como las personas de edad avanzada y los cirróticos (ver Efectos adversos y sobredosis).
Caliemia: la depleción potasica con hipocaliemia constituye un riesgo importante de los diuréticos tiazídicos y emparentados. Debe prevenirse el riesgo de aparición de una hipocaliemia (<3,4 mmol/l) en ciertas poblaciones con riesgo representadas por las personas de edad avanzada y/o desnutridas y/o polimedicadas, los cirróticos con edemas y ascitis, los pacientes con enfermedades coronarias y aquellos con insuficiencia cardiaca. En efecto, en estos casos, la hipocaliemia aumenta la toxicidad cardiaca de los digitálicos y el riesgo de trastornos del ritmo.
Los pacientes que presentan un espacio QT alargado de origen congénito o iatrogénico (ECG) corren igualmente un riesgo.
La hipocaliemia, al igual que la bradicardia, actúa entonces como un factor que favorece la aparición de trastornos graves del ritmo, especialmente las torsiones de punta, potencialmente fatales. En todos los casos se necesitan controles mas frecuentes de la caliemia. El primer control del potasio plasmático debe efectuarse durante la primera semana que sigue el comienzo del tratamiento. La constatación de una hipocaliemia necesita su corrección.
Calcemia: los diuréticos tiazídicos y emparentados pueden disminuir la excreción urinaria del calcio y producir un aumento leve y transitorio de la calcemia. Una hipercalcemia manifiesta puede estar relacionada con la existencia de un hiperparatiroidismo ignorado.
Antes de evaluar la función paratifoidea es preciso interrumpir el tratamiento.
Glucemia: es importante controlar la glucemia en los diabéticos, especialmente en presencia de hipocaliemia.
Acido úrico: En los pacientes hiperuricémicos puede aumentar la tendencia a los accesos de gota.
Función renal y diurética: los diuréticos tiazídicos y emparentados sólo son eficaces cuando la función renal es normal o poco alterada (creatininemia inferior a valores del orden de 25 mg/l, o sea 220 µmol/l para un adulto). En las personas de edad avanzada debe reajustarse el valor de la creatininemia según la edad, el peso y el sexo del paciente. La hipovolemia, secundaria a la pérdida de agua y de sodio inducida por el diurético al comienzo del tratamiento, genera una reducción de la filtración glomerular. Este hecho puede dar lugar a un aumento de la urea y de la creatininemia. Esta insuficiencia renal funcional transitoria no tiene consecuencias en el paciente con función renal normal, pero puede agravar una insuficiencia renal preexistente.
Deportistas: Se advierte a los deportistas que esta especialidad contiene un principio activo que puede inducir una reacción positiva en las pruebas practicadas en los controles antidoping.
Embarazo: en general, la administración de diuréticos deben evitarse en la mujer embarazada y no debe utilizarse como tratamiento de los edemas fisiológicos del embarazo. (En efecto, los diuréticos pueden producir una isquemia fetoplacentaria, con riesgo de hipotrofia fetal)
Lactancia: está desaconsejada.

DR. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 4980

José Luis Milone
APODERADO

FOLIO 200 MESA DE ENTRADAS

Interacciones medicamentosas:
Asociaciones desaconsejadas:
- Litio: aumento de la litemia con signos de sobredosis, como durante un régimen sin sodio (disminución de la excreción urinaria de litio). Sin embargo, si es necesario el uso de diuréticos, se deben controlar los niveles plasmáticos de litio de manera estricta y adaptar la posología.
- Fármacos no antiarrítmicos que ocasionan torciones de punta (astemizol, pentamidina, sultoprida, terfenadina, vincamina): torsiones de punta (la hipocaliemia es un factor favorecedor, así como la bradicardia y un intervalo QT alagado preexistente). Se deben utilizar sustancias que no presenten el inconveniente de ocasionar torsiones de punta en caso de hipocaliemia.

Asociaciones que necesita precauciones de empleo:
- AINE (vía general), salicilatos a altas dosis: posible disminución del efecto antihipertensor de la Indapamida. Insuficiencia renal aguda en los enfermos deshidratados (disminución de la filtración gomerular). Se debe hidratar al enfermo; vigilar la función renal al inicio del tratamiento.
- otros hipocaliemiantes: anfotericina B (vía IV), gluco y mineralocorticoides (vía general), tetracosactida, laxantes estimulantes: aumento del riesgo de hipocaliemia (efecto aditivo). Se debe vigilar la caliemia y, si es necesario, corregirla; tener en cuenta sobre todo en casos de terapéutica digitálica. Utilizar laxantes no estimulantes.
- baclofeno: aumento del efecto antihipertensor. Se debe hidratar al paciente y vigilar la función renal al inicio del tratamiento.
- digitálicos: la hipocaliemia favorece los efectos tóxicos de los digitálicos. Se debe vigilar la caliemia y el ECG y reconsiderar el tratamiento en caso necesario.

Otras asociaciones a considerar:
Diuréticos hipercaliemianes (amilorida, espironolactona, triamitireno): la asociación racional, útil en algunos pacientes, no excluye la aparición de hipocaliemia o, sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal y en los diabéticos de hipercaliemia, se debe vigilar la caliemia y eventualmente el EGC y, si es necesario, se debe reconsiderar el tratamiento.
- Inhibidores de la enzima de conversión (IECA): riesgo de hipotensión arterial brusca y/o de insuficiencia renal aguda al instaurar el tratamiento con un inhibidor de la enzima de conversión en el caso de depleción sódica preexistente (en especial en los pacientes con estenosis de la arterial renal).
En la hipertensión esencial, cuando un tratamiento diurético previo puede haber ocasionado una depleción sódica, es necesario; suspender el diurético 3 días antes del inicio del tratamiento con el IECA y seguir una progresión lenta.
En la insuficiencia cardiaca congestiva, se debe empezar sin una dosis muy baja del IECA, eventualmente tras la reducción de la dosis del diurético hipocaliemiante asociado.
En todos los casos se debe vigilar la función renal (control de la creatininemia) durante las primeras semanas del tratamiento con el IECA.
- Fármacos antiarrítmicos que ocasionan torsiones de punta: antiarrítmicos del grupo (quinidina, hidroquinidina, disopiramida), amiodarona, bretillo, sotalol: torsiones de punta (la hipocaliemia es un factor favorecedor, al igual que la bradicardia y un espacio QT alargado preexistente),se debe prevenir la hipocaliemia y, si es necesario, corregirla: vigilar el espacio QT.
En caso de torsiones de punta, no administrar antiarrítmicos (estimulación electrosistólica).
- metformina: acidosis láctica debida a la metformina activada por una eventual insuficiencia renal funcional ligada a los diuréticos y especialmente a los diuréticos del asa.
No se debe utilizar la metformina cuando la creatininemia sobrepasa 15 mg/litro (135 micromoles/litro) en la mujer.
- productos de contraste iodados: en caso de deshidratación provocada por los diuréticos, se produce un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda, cuando se utilizan dosis importantes de productos de contraste iodados. Rehidratar antes de administrar el producto iodado.
- antidepresivo imipramínicos (tricíclicos) y neurolépticos: efecto antihipertensor y aumento del riesgo de hipotensión ortostática (efecto aditivo).
- calcio (sales): riesgo de hipercalcemia por disminución de la eliminación urinaria del calcio.
- ciclosporina: riesgo de aumento de lo creatininemia, sin modificación de las tasas circulantes de ciclosporina, incluso en ausencia de depleción hidrosódica.
- corticoides, tetracosactida (vía general); disminución del efecto hipertensor (retención hidrosódica de los corticoides).

Reacciones adversas:
Los efectos adversos dependen en su mayoría de las dosis. Lo diuréticos emparentados con los tiazídicos, entre ellos la Indapamida, pueden producir:
En el plano biológico:
- una depleción potasita con hipocaliemia, especialmente grave en ciertas poblaciones bajo riesgo. Durante los ensayos clínicos se ha observado, en ciertos casos, una disminución de la caliemia después de 4 a 6 semanas de tratamiento, lo que corresponde a alrededor del 10% de pacientes para una caliemia <3,4 mmol/l y al 4% de los pacientes para una caliemia <3,2 mmol/l. Después de 12 semanas de tratamiento, la disminución media de la caliemia es de 0,23 mmol/l., una hiponatremia con hipovolemia como origen de una deshidratación y de una hipotensión ortostática. La perdida concomitante de iones cloro puede secundariamente producir una alcalosis metabólica compensadora: la incidencia y la amplitud de este efecto son leves.

DR. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 4980

José Luis Milone
APODERADO

FOLIO 201 MESA DE ENTRADAS

- una elevación de la uricemia y de la glucemia durante el tratamiento: el empleo de estos diuréticos será cuidadosamente discutido en los pacientes gotosos y diabéticos.
- raramente trastornos hematológicos, trombocitopenia excepcional.

En el plano clínico:
- en caso de insuficiencia hepática, posibilidad de aparición de encefalopatía hepática.
- reacciones de hipersensibilidad, esencialmente dermatológicas, en pacientes predispuestos a manifestaciones alérgicas y asmáticas.
- erupciones maculopapulosas, púrpura, posibilidad de agravación de un lupus eritematoso diseminado preexistente.
- nauseas, estreñimiento, sequedad bucal, vértigos, astenia, parestesias, cefaleas, raramente constatadas y que generalmente desaparecen con una reducción de la posología.
- excepcionalmente, pancreatitis.

Sobredosis:
La INDAPAMIDA LP CREVAERI no muestra toxicidad hasta 40 mg, es decir, 27 veces la dosis terapéutica.
Los signos de intoxicación aguda se manifiestan sobre todo por trastornos hidroelectrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia). Clínicamente, arterial, calambres, vértigo, somnolencia, estado de confusión, poliuria u oliguria, que pueden llevar a la anuria (por hipovolemia).
Las primeras medidas consisten en eliminar rápidamente el o los productos ingeridos, mediante lavado gástrico y/o la administración de carbón activado, y luego reestablecer el equilibrio hidroelectrolítico en un centro especializado, hasta la normalización.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano ó comunicarse con los centros de toxicología;
Hospital de Pediatría R. Gutiérrez Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas Tel.: (011) 4654-6648 4658-7777

Información para el paciente:
Este medicamento le ha sido prescripto sólo para su problema medico actual, no lo recomiende a otras personas, siga las instrucciones y ante cualquier duda consulte a su médico tratante.

Conservar a temperatura ambiente
No sobrepasar la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Presentación: Envase de 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada de 1,5 mg. de INDAPAMIDA LP CRAVERI.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Lote Nº:..... Vencimiento:.....
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado N° .....
Director Técnico: Rubén A. J. Miniaci. Farmacéutico.
CRAVERI S.A.I.C.
Arengreen 830 (C1405CYH) Ciudad de Buenos Aires .
Tel: 5171-8150
www.craveri.com.ar
e-mail: info@craveri.com.ar

DR. RUBÉN A. J. MINIACI
FARMACÉUTICO
DIRECTOR TÉCNICO
MAT. 4980

José Luis Milone
APODERADO