



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

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

DISPOSICIÓN N°

0362

BUENOS AIRES, 18 ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017781-11-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto NIVAS PLUS / NIMODIPINA - CITICOLINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 30 mg - 100 mg, autorizado por el Certificado N° 45.465.

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

Que a fojas 83 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

57



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

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

DISPOSICIÓN Nº 0362

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 59 a 82, desglosando de fojas 59 a 66, para la Especialidad Medicinal denominada NIVAS PLUS / NIMODIPINA - CITICOLINA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, 30 mg - 100 mg, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 45.465 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 rótulos y prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº 1-0047-0000-017781-11-9

DISPOSICIÓN Nº

nc

0362

  
DR. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

0362



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**NIVAS PLUS  
NIMODIPINA 30 mg – CITICOLINA 100 mg  
Comprimidos recubiertos**

**Industria Argentina o Paraguaya**

**Venta Bajo Receta**

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:**

*Cada comprimido recubierto, contiene:*

Nimodipina	30,000 mg
Citicolina	100,000 mg
Almidón pregelatinizado	36,270 mg
Lactosa de compresión directa	68,670 mg
Lauril sulfato de sodio	1,755 mg
Cellactosa	191,660 mg
Dióxido de silicio coloidal	3,645 mg
Estearato de magnesio	13,500 mg
Opadry blanco	14,000 mg
Laca aluminica amarillo ocase	0,308 mg
Eritrosina	0,091 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Nootrópico en combinación con un vasodilatador cerebral

Nimodipina: Código ATC C08C A06 Bloqueantes del canal del calcio.

Citicolina: Código ATC N06B X06 Psicoestimulantes y nootrópicos


**ACCIÓN FARMACOLÓGICA:**

**Nimodipina:**

La nimodipina es una dehidropiridina que posee, como todos los fármacos pertenecientes a esta clase terapéutica, una actividad "antagonista del calcio". Inhibe la entrada del flujo cálcico a nivel de las células musculares lisas de los vasos.

Esta actividad se ejerce preferentemente a nivel del lecho arterial cerebral y de la célula nerviosa.

La nimodipina ejerce una acción espasmolítica y vasodilatadora a nivel de las pequeñas arterias cerebrales, lo que provoca un aumento de los flujos sanguíneos cerebrales y una resistencia más grande a la hipoxia, y además disminuye la acumulación de calcio en la célula nerviosa impidiendo la disfunción que se origina por el aumento del mismo.

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAF  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14443  
D.N.I. 22.838.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>te</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

**Citicolina:**

Es un donador de colina que actúa como un intermediario endógeno en la biosíntesis de la membrana. Se ha demostrado que la citicolina protege a las células cerebrales de la neurodegeneración inducida por la hipoxia, isquemia y depósito de sustancia  $\beta$  amiloidea en animales de laboratorio.

En estas circunstancias, la citicolina reduce la liberación de ácidos grasos libres y ejerce una acción neuroinmunitrópica que explicaría su efecto neuroprotectivo observado en su indicación terapéutica.

**Farmacocinética****Nimodipina**

La nimodipina se absorbe rápidamente en el tubo digestivo tras la administración oral, pero experimenta un extenso metabolismo de primer paso en el hígado.

Se ha descrito que la biodisponibilidad oral es del 13%. La nimodipina se une a las proteínas plasmáticas en un 95%. Atraviesa la barrera hematoencefálica pero las concentraciones son menores que las del plasma.

La nimodipina se metaboliza extensamente en el hígado y se excreta por las heces, vía biliar y la orina, casi totalmente en forma de metabolitos. Se ha descrito una vida media de eliminación terminal de unas 9 hs, pero la disminución inicial de las concentraciones plasmáticas es mucho más rápida, equivalente a una vida media de 1 a 2 hs


**Citicolina**

La citicolina se absorbe bien tras la administración por vía oral, intramuscular o intravenosa. Los niveles de colina en plasma aumentan significativamente por dichas rutas. La absorción por vía oral es prácticamente completa y su biodisponibilidad es aproximadamente la misma que la vía intravenosa. El medicamento se metaboliza en la pared del intestino y en el hígado a colina y citidina. La citicolina administrada se distribuye ampliamente en las estructuras cerebrales, con una rápida incorporación de la fracción colina en los fosfolípidos estructurales y de la fracción citidina en los nucleótidos citidínicos y los ácidos nucleicos. La citicolina alcanza el cerebro y se incorpora activamente en las membranas celulares, citoplasmática y mitocondrial, formando parte de la fracción de los fosfolípidos estructurales.

Sólo una pequeña cantidad de la dosis aparece en orina y heces (menos del 3 %). Aproximadamente el 12% de la dosis se elimina a través del CO<sub>2</sub> espirado. En la eliminación urinaria del fármaco se distinguen dos fases: una primera fase, de unas 36 horas, durante la cual la velocidad de excreción disminuye rápidamente, y una segunda fase en la que la velocidad de excreción disminuye mucho más lentamente. Lo mismo sucede con el CO<sub>2</sub> espirado, cuya velocidad de eliminación disminuye rápidamente durante las primeras quince horas, aproximadamente, para disminuir más lentamente con posterioridad.

**INDICACIONES:**

Profilaxis y tratamiento del déficit neurológico isquémico por vasoespasmio cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea.



**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.698.728



**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>ra</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

## POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

En la profilaxis y tratamiento del déficit neurológico isquémico por vasoespasmo cerebral secundario a hemorragia subaracnoidea: 1 a 2 comprimidos recubiertos cada 4 a 6 horas

Insuficiencia cerebrovascular crónica y síntomas de déficit circulatorio cerebral: 1 comprimido recubierto 3 veces por día

## CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad a la nimodipina o a la citicolina y a cualquiera de los constituyentes del producto

### Nimodipina

No debe administrarse conjuntamente con rifampicina o con antiepilépticos como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina .

Insuficiencia hepática grave

### Citicolina

Está contraindicado su uso en pacientes con hipertensión del sistema nervioso parasimpático.

## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

### Nimodipina

Se procederá con precaución en pacientes con hipotensión (presión arterial sistólica inferior a 100 mm Hg).

A pesar de que el tratamiento con nimodipina no ha sido asociado con aumentos en la presión intracraneal, se utilizará con precaución en casos de retención hídrica del tejido cerebral (edema cerebral generalizado) o si existe una hipertensión intracraneal marcada.

La nimodipina no debe ser utilizada en pacientes con hemorragia subaracnoidea de origen traumático al no haberse establecido una relación riesgo/beneficio positiva ni identificado el grupo de pacientes susceptibles de obtener un beneficio con el uso de Nimodipina en esta indicación.

Deberá realizarse una monitorización clínica y electrocardiográfica si el medicamento se prescribe a pacientes que padecen una insuficiencia cardiaca evolucionada o problemas en la conducción intracardiaca.

La nimodipina se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4. Por eso, los fármacos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden alterar el primer paso o el aclaramiento de la nimodipina.

Los fármacos que son inhibidores conocidos del sistema del citocromo P450 3A4 y que, en consecuencia, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de la nimodipina son: Antibióticos (p. ej., eritromicina, quinupristina, dalfopristina), inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., ritonavir), antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol), antidepresivos (p. ej., nefazodona y fluoxetina), cimetidina y ácido valproico.

Si se coadministran estos fármacos, debe controlarse la presión arterial y, si es necesario, reducir la dosis de nimodipina.



**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAF  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.M.I. 22.638.728



**MONTE VERDE S.A.**  
M. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

## INTERACCIONES:

### Nimodipina

La nimodipina se metaboliza a través del sistema del citocromo P450 3A4, ubicada tanto en la mucosa intestinal como en el hígado. Los fármacos que inhiben o inducen este sistema enzimático pueden, en consecuencia, modificar el primer paso o el aclaramiento de la nimodipina.

El grado de interacción y la duración de la misma se tomarán en cuenta cada vez que se administre nimodipina junto con los fármacos siguientes:

### *Rifampicina*

Tras la experiencia con otros antagonistas del calcio, es previsible que la rifampicina acelere el metabolismo de la nimodipina debido a la inducción enzimática. Así pues, la eficacia de la nimodipina puede verse significativamente reducida si se administra conjuntamente con la rifampicina. En suma, está contraindicado el uso de la nimodipina junto con rifampicina.

### **Antiepilépticos, como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina, inductores del sistema del citocromo P450 3A4**

La administración crónica previa de los antiepilépticos fenobarbital, fenitoína o carbamazepina reduce notablemente la biodisponibilidad de la nimodipina administrada por vía oral. Así pues, está contraindicado el uso simultáneo de nimodipina por vía oral y estos antiepilépticos.

### *Inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4*

Si se coadministran los siguientes inhibidores del sistema del citocromo P450 3A4, debe controlarse la presión arterial y, si fuera necesario, se adaptará la dosis de nimodipina.

#### *Antibióticos macrólidos (p. ej., eritromicina)*

No se ha realizado ningún estudio de interacción entre nimodipina y estos fármacos. Algunos antibióticos macrólidos (ej. eritromicina) inhiben, como se sabe, el sistema del citocromo P450 3A4, por lo que no cabe descartar, la posibilidad de interacción. Así pues, los macrólidos no deben asociarse a la nimodipina. La azitromicina, aunque emparentada estructuralmente con el grupo de los antibióticos macrólidos, no inhibe la CYP3A4.

#### *Inhibidores de la proteasa de VIH (p. ej., ritonavir)*

No se ha realizado ningún estudio formal para investigar la posible interacción entre la nimodipina y estos fármacos. Este grupo terapéutico inhibe potentemente el sistema del citocromo P450 3A4. Por eso, no cabe descartar la posibilidad de un aumento importante y clínicamente relevante de las concentraciones plasmáticas de nimodipina si se coadministra éste con estos inhibidores de la proteasa.

#### *Antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol)*

No se ha realizado ningún estudio de interacción formal para investigar la posibilidad de interacción entre la nimodipina y el ketoconazol. Los antimicóticos azólicos inhiben, como se sabe, el sistema del citocromo P450 3A4 y se han notificado diversas interacciones con otros antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico. Así pues, si se administran junto con la nimodipina por vía oral, no se puede descartar un incremento sustancial en la biodisponibilidad sistémica de la nimodipina como consecuencia de un metabolismo reducido de primer paso.

*Nefazodona*  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. REUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.639.728

**MONTE VERDE S.A.**  
M<sup>ra</sup>. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

No se han efectuado estudios formales para investigar la posible interacción entre la nimodipina y la nefazodona. Este antidepresivo es un potente inhibidor de la CYP 3A4. Así pues, no cabe descartar un posible aumento de las concentraciones plasmáticas de la nimodipina si se coadministra con la nefazodona.

*Fluoxetina*

La administración concomitante de nimodipina y fluoxetina elevó las concentraciones plasmáticas del primero en un 50%. La exposición a la fluoxetina se redujo notablemente, mientras que no se modificaron las concentraciones del metabolito activo norfluoxetina.

*Quinupristina/dalfopristina*

La experiencia con el antagonista del calcio nifedipina muestra que la coadministración de quinupristina/dalfopristina puede incrementar las concentraciones plasmáticas de la nimodipina.

*Cimetidina*

La administración simultánea del antagonista H<sub>2</sub> cimetidina puede elevar la concentración plasmática de nimodipina.

*Ácido valproico*

La administración simultánea del antiepiléptico ácido valproico puede incrementar las concentraciones plasmáticas del nimodipina.

Otras interacciones:

*Nortriptilina*

La administración concomitante de nimodipina junto con nortriptilina disminuyó ligeramente la exposición a la nimodipina sin influir en las concentraciones plasmáticas de la nortriptilina.

Efectos de la nimodipina sobre otros fármacos:

*Fármacos antihipertensivos*

La nimodipina puede aumentar el efecto hipotensor de fármacos antihipertensivos administrados simultáneamente, como: diuréticos, beta-bloqueantes, inhibidores de la angiotensina, antagonistas A<sub>1</sub>, otros antagonistas del calcio, agentes alfa-bloqueantes adrenérgicos, inhibidores de PDE5, alfa-metildopa.

No obstante, cuando resulte imprescindible la aplicación de una asociación terapéutica de este tipo, se vigilará estrechamente al paciente.

*Zidovudina*

En un estudio realizado en primates, la administración simultánea del fármaco anti-VIH zidovudina (AZT) por vía intravenosa (i.v.) y de nimodipina, en bolus i.v., ocasionó un aumento significativo del área bajo la curva de concentración de la zidovudina, mientras que el volumen de distribución y el aclaramiento disminuyeron significativamente

Otras interacciones:

*Jugo de pomelo:*

El jugo de pomelo inhibe la CYP 3A4. La administración de antagonistas del calcio de tipo dihidropiridínico más jugo de pomelo eleva las concentraciones plasmáticas y prolonga la acción de la nimodipina debido a que reduce el metabolismo de primer paso o el aclaramiento. En consecuencia, puede acentuarse el efecto antihipertensivo. Cuando se ingiere jugo de pomelo, el efecto se prolonga a veces hasta al menos 4 días después. Por lo tanto, se evitará la ingestión de pomelo o jugo de pomelo cuando se tome nimodipina.

  
**MONTE VERDE S.A.**  
 SOFIA M. ABUSAF  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 MAT. NAC. 14143  
 C.N.I. 22.638.728

  
**MONTEVERDE S.A.**  
 M<sup>o</sup>. del Carmen Martandrea  
 APODERADA



Citicolina

Citicolina potencia los efectos de los medicamentos que contienen L-Dopa. Citicolina no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que contengan meclofenoxato

**EMBARAZO Y LACTANCIA:**

Nimodipina

No se han efectuado estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Si se administra nimodipina, solución para perfusión, durante el embarazo, se valorará la relación beneficio-riesgo, en función de la gravedad del cuadro clínico.

La nimodipina se excreta en la leche materna, por lo que se aconseja la supresión de la lactancia durante el tratamiento.

Fecundación in vitro

Los antagonistas del calcio se han asociado, en casos aislados de fecundación in vitro, a alteraciones bioquímicas reversibles de la cabeza de los espermatozoides, que pueden alterar la función espermatozoica.

Citicolina

No existen datos suficientes sobre la utilización de Citicolina en mujeres embarazadas. La citicolina no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario. Es decir, sólo en el caso de que el beneficio terapéutico esperado fuera mayor que cualquier posible riesgo.

**REACCIONES ADVERSAS:**

Nimodipina

Las reacciones adversas de este medicamento son en general, frecuentes aunque leves y transitorias y en la mayor parte de los casos son una extensión de su acción farmacológica. Afectan por lo general al aparato cardiovascular.

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad:

Muy frecuentes (≥ 1/10)

Frecuentes (≥1/100)

Poco frecuentes (≥ 1/1000, < 1/100)

Raras (≥ 1/10000, <1/1000)

Muy raras (<1/10000)

Los efectos adversos más característicos son los siguientes:

Trastornos generales

Pocos frecuentes: sofocos

Raros: hiponatremia

Trastornos cardíacos

Pocos frecuentes: bradicardia, taquicardia, palpitaciones, insuficiencia cardíaca

Trastornos de la sangre y sistema linfático

Poco frecuentes: anemia, trombocitopenia

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAF  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.539.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M. del Carmen Mastandrea  
APODERADA





### Trastornos Vasculares

Frecuentes: hipotensión grave, en especial cuando el valor inicial de la tensión arterial es elevado, edema periférico

Poco frecuentes: vasoconstricción periférica e hipertensión arterial, hipotensión, vasodilatación.

### Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: diarrea, dispepsia, calambres abdominales.

Pocos frecuentes: vómitos, náuseas, hemorragia digestiva.

Raras: ileo

### Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: cefaleas

Pocos frecuentes: disnea

### Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Pocos frecuentes: disnea

### Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: dermatitis, erupciones exantémicas, acné

Poco frecuentes: prurito, urticaria, petequias

### Trastornos del sistema inmunológico

Pocos frecuentes: reacción alérgica

### Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Frecuentes: calambres musculares

### Trastornos hepatobiliares

Pocos frecuentes: hepatitis e ictericia

Raros: incremento de los valores de transaminasas, lactato dehidrogenasa y fosfatasa alcalina.

Cíticolina

Muy raras (<1/10000)

*Trastornos psiquiátricos:* Alucinaciones

*Trastornos del sistema nervioso:* Cefalea, Vértigo

*Trastornos vasculares:* Hipertensión arterial, hipotensión arterial

*Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:* Disnea

*Trastornos gastrointestinales:* Náuseas, vómitos, diarrea ocasional

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Rubor, urticaria, exantemas, púrpura, escalofríos, edema

## **SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO:**

### Nimodipina

Los síntomas previsible de una sobredosificación aguda son una disminución marcada de la presión arterial, taquicardia o bradicardia, y después de la administración oral, molestias gastrointestinales y náuseas.

En caso de sobredosificación aguda, se interrumpirá inmediatamente el tratamiento con nimodipina. Las medidas de urgencia se orientarán por los síntomas. Si la sustancia se ingirió por vía oral, se debe considerar el lavado

**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. ABUSAF  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.63A 728

**MONTE VERDE S.A.**  
MF. del Carmen Mastandrea  
APODERADA

0362



gástrico con adición de carbón activado como medida terapéutica de urgencia. En caso de hipotensión marcada, se puede administrar dopamina o noradrenalina por vía intravenosa. Dado que no se conoce un antídoto específico, el tratamiento posterior de otros efectos secundarios se orientará por los síntomas más destacados.

Citicolina

No se han demostrado síntomas por sobredosis no tratada

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

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ**

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

**HOSPITAL A. POSADAS**

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

**CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA**

TELÉFONO: (0221) 451-5555

**CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente, no superior a 30° C.

**PRESENTACIÓN:**

Envases conteniendo 10, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

**Fecha de última revisión:**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO  
DE SALUD**

**CERTIFICADO N° 45.465**

**LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.**


**DOMICILIO:** Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito,  
Prov. San Juan.

**DIRECTORA TÉCNICA:** Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN:**

\_ Ruta Nacional N° 40 entre calles 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Provincia de  
San Juan (MONTE VERDE S.A.).

\_ Waldiño Ramón Lovera, entre del Carmen y Don Bosco, localidad Fernando  
de la Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA  
S.A.) (Elaborador alternativo).

  
**MONTE VERDE S.A.**  
SOFIA M. BRUSAP  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
MAT. NAC. 14143  
D.N.I. 22.630.728

  
**MONTE VERDE S.A.**  
M. del Carmen Mastandrea  
APODERADA