



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1810**

BUENOS AIRES, 14 MAR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023881-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LES LABORATORIES SERVIER INDUSTRIE (Francia) laboratorio representante SERVIER ARGENTINA S.A solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto HYPERIUM / RILMENIDINA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 1,000mg autorizado por el Certificado N° 45.936.

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 54 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.



"2011 - Año del Trabajo Docente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **1810**

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 17 a 34 para la Especialidad Medicinal denominada HYPERIUM / RILMENIDINA forma farmacéutica y concentración: Comprimidos, 1,000mg propiedad de la firma LES LABORATORIES SERVIER INDUSTRIE (Francia) laboratorio representante SERVIER ARGENTINA S.A anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.936 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-023881-10-9

DISPOSICION N° **1810**

99

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



Proyecto de Prospecto

HYPERIUM® RILMENIDINA

**Comprimidos
Venta bajo receta
Industria Francesa**

Composición

Cada comprimido contiene:

Rilmenidina dihidrogenofosfato (expresado como base).....
1,000 mg.

Lactosa, Celulosa microcristalina, Parafina, Carboximetilalmidón sódico, Sílice coloidal, Estearato de magnesio, Talco, Cera blanca de abeja; c.s.

Acción terapéutica

Antihipertensivo

Indicaciones

Hipertensión arterial

Acción farmacológica

Rilmenidina oxazolina tiene propiedades antihipertensivas, actúa simultáneamente sobre los centros vasomotores bulbares y el sistema periférico, posee una mayor selectividad hacia los receptores de "imidazolininas", que hacia los alfa-2 adrenoreceptores cerebrales, lo que la distingue de los alfa-2 agonistas de referencia.

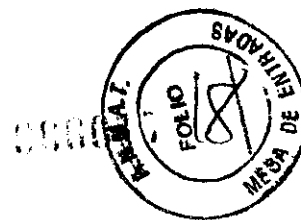
La rilmenidina ejerce un efecto antihipertensivo dosis-dependiente en la rata genéticamente hipertensa. Solamente con dosis superiores a la dosis antihipertensiva, se observa en el animal, los efectos neurofarmacológicos centrales habitualmente observados con los Alfa-2 agonistas. En particular, el efecto sedativo central parece menos acentuado.

Esta disociación entre la actividad antihipertensiva y los efectos neurofarmacológicos se confirma en el hombre.

La rilmenidina ejerce una actividad antihipertensiva dosis-dependiente sobre las presiones arteriales sistólica y diastólica en posición decúbito y de pie. A dosis terapéuticas, 1 mg. diario, en una toma ó 2 mg. diarios en dos tomas, los estudios a doble ciego (placebo- producto de referencia) han demostrado la eficacia antihipertensiva de la rilmenidina en la hipertensión arterial ligera y moderada. Esta eficacia se mantiene

Dr. Stéphane Bentolla
Director General
Servier Argentina S.A.

[Handwritten signature]



durante el nictémero y el esfuerzo. Estos resultados se confirman a largo plazo sin pérdida del efecto terapéutico.

A la dosis de 1 mg. por día, los estudios doble ciego contra placebo han demostrado que la rilmenidina no modifica la reacción de alerta; la incidencia de los efectos laterales (somnia, sequedad de boca, estreñimiento) no difiere con respecto al placebo.

A la dosis de 2 mg. por día, los estudios doble ciego contra un alfa 2 agonista de referencia administrado a dosis equihipotensiva, han mostrado que la incidencia de estos efectos laterales es significativamente inferior, en intensidad y frecuencia.

En dosis terapéuticas respeta la función cardíaca, no provoca retención hidrosódica y no perturba el equilibrio metabólico, conserva una actividad antihipertensiva significativa 24 horas después de la toma con descenso de las resistencias periféricas totales, sin variación del gasto cardíaco. Los índices de contractilidad y la electrofisiología cardíaca no están modificados.

Respeto la adaptación al ortoestatismo, en particular en el sujeto de edad, y la adaptación fisiológica de la frecuencia cardíaca al esfuerzo.

No provoca variación del suministro sanguíneo renal, de la filtración glomerular o de la fracción de filtración y no modifica la función renal.

Respeto la glicorregulación, incluidos los diabéticos insulino dependientes o no, y no modifica los parámetros del metabolismo lipídico.

Farmacocinética

Absorción:

Rápida: la concentración plasmática máxima de 3.5 ng/ml, se alcanza 1 h 30 a 2 horas después de la absorción de una dosis única de 1 mg. de *Rilmenidina*;

total: la biodisponibilidad absoluta es de 100%, sin efecto de primer paso hepático;

regular: las variaciones interindividuales son escasas y la ingestión concomitante de alimentos no modifica la cantidad biodisponible; la tasa de absorción no varía con las dosis terapéuticas recomendadas.

Distribución:

El enlace a las proteínas es inferior a 10%. El volumen de distribución es de 5 l/kg.

Metabolismo:

La rilmenidina se biotransforma escasamente. Los metabolitos se encuentran de nuevo en estado de trazas en la orina y proceden de la hidrólisis del ciclo oxazolina o de su oxidación. Estos metabolitos no tiene actividad alfa 2 agonista.

Eliminación:

Se elimina esencialmente por vía renal: 65% de la dosis administrada se excreta por orina sin cambios. El clearance renal representa los dos tercios del clearance total. La semivida de eliminación es de 8 horas: no está modificada por la dosis administrada, ni por la administración repetida. En el sujeto hipertenso, tratado con 1 mg. diario, la duración de la acción farmacológica es más prolongada, manteniéndose la actividad antihipertensiva, de manera significativa, durante las 24 horas consecutivas a la última toma.



00001

En administración repetida: el estado de equilibrio se alcanza desde el 3er. día; el estudio de las tasas plasmáticas durante 10 días muestra su estabilidad.

La vigilancia a largo plazo de las tasas plasmáticas en el paciente hipertenso (tratamiento durante 2 años) ha establecido que las concentraciones plasmáticas de Rilmenidina siguen siendo estables.

En el sujeto de edad: los estudios farmacocinéticos en pacientes de más de 70 años de edad muestran una semivida de eliminación de 12 horas.

En el paciente insuficiente hepático: la semivida de eliminación es de 11 horas.

En el paciente insuficiente renal: a causa de su eliminación esencialmente renal, se observa un enlentecimiento de la eliminación, proporcional al grado de la insuficiencia renal. En los pacientes atacados por una insuficiencia renal severa (clearance de la creatinina inferior a 15 ml/min), la semivida de eliminación es de unas 35 horas.

Posología y modo de administración

La posología recomendada es de 1 comprimido por día en una sola toma por la mañana.

En caso de respuesta insuficiente al cabo de un mes de tratamiento, se puede aumentar la posología a 2 comprimidos diarios, en 2 tomas (1 comprimido por la mañana y otro por la noche), antes de las comidas.

Se puede administrar al paciente hipertenso de edad y al paciente hipertenso diabético.

En pacientes con insuficiencia renal, con un clearance de creatinina superior a 15 ml / min., no hay modificación de la posología, salvo criterio médico.

El tratamiento se debe proseguir bajo control y vigilancia médica.

Contraindicaciones

NO DEBE UTILIZARSE en caso de :

- Estados depresivos graves,
- Insuficiencia renal severa (clearance de la creatinina < 15 ml/min.),
- Asociación con sultoprida,
- **Hipersensibilidad a cualquiera de sus componentes.**

NO DEBE UTILIZARSE EN GENERAL en asociación con

- Alcohol
- Los betabloqueantes utilizados en insuficiencia cardíaca (bisoprolol, carvedilol y metoprolol) (ver Interacciones medicamentosas y otras interacciones)

Advertencias y Precauciones

No debe interrumpirse el tratamiento en forma brusca, disminuir la posología progresivamente .

Como con otros antihipertensivos, en los enfermos que presentan antecedentes vasculares recientes (ictus, infarto de miocardio), su administración debe ser bajo vigilancia médica.

Se desaconseja la ingesta de alcohol o medicamentos que lo contengan durante el tratamiento. para evitar potenciar el efecto sedativo del alcohol

En la insuficiencia renal, si el clearance de la creatinina es superior a 15 ml/min, no es necesario ninguna modificación de la posología.

Dr. Stéphane Bentoli
Director General
Servier Argentina S.A.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacciones

Asociación contraindicada:

Sultoprida :Riesgo aumentado de trastornos del ritmo ventricular (especialmente torsiones de punta)

Asociaciones desaconsejadas:

Alcohol : Evitar la ingestión de bebidas alcohólicas o medicamentos que lo contengan (ver advertencias y precauciones)

Betabloqueantes: utilizados en insuficiencia cardíaca (bisoprolol,, carvedilol y metoprolol) disminución central del tono simpático y efecto vasodilatador de los antihipertensores centrales .Perjudicial en caso de insuficiencia cardíaca tratada con betabloqueantes y vasodilatadores.

Requieren precauciones de empleo

Baclofeno: Aumento del efecto antihipertensivo, Vigilancia de la presión arterial y si es necesario adaptación de la posología.

Betabloqueantes: evitar la interrupción brusca del tratamiento. Vigilancia clínica.

Medicamentos que provocan torsiones de puntas (excepto la sultoprida) :

antiarrítmicos de clase IA(quinidina, hidroquinidina, disopiramida) ;

antiarrítmicos de clase III (amiodarona, dofetilida, ibutilida, sotalol) ;

Ciertos neurolépticos: fenotiazínicos (clorpromazina, levomepromazina, tioridazina), benzamidas (amisulprida, sulpirida, tiaprida), butirofenonas (droperidol, haloperidol), otros neurolépticos (pimozide)

otros : bepridilo, cisaprida, difemanil, eritromicina IV, halofantrina, mizolastina, moxifloxacino, pentamidina, espiramicina IV, vincamina IV.

Riesgo aumentado de trastornos del ritmo ventricular, especialmente de torsiones de puntas.Vigilancia clínica y electrocardiográfica.

A tener en cuenta

Alfabloqueantes Aumento del efecto hipotensor. Riesgo aumentado de hipotensión ortostática.

Amifostina Aumento del efecto antihipertensivo.

Corticoides, tetracosactida (vía general) (excepto hidrocortisona utilizada como tratamiento sustitutivo en la enfermedad de Addison). Disminución del efecto antihipertensivo (retención hidrosalina de los corticoides).

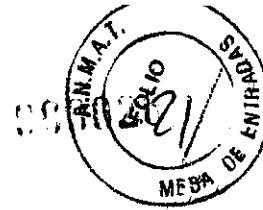
Neurolépticos, antidepresivos imipramínicos

Efecto antihipertensivo y riesgo aumentado de hipotensión ortostática mayor (efecto aditivo).

Otros depresores del SNC : derivados morfínicos (analgésicos, antitusivos y tratamientos de sustitución), benzodiazepinas, otros ansiolíticos aparte de las benzodiazepinas, hipnóticos, neurolépticos, antihistamínicos H₁ sedantes, antidepresores sedantes (amitriptilina, doxepina, mianserina, mirtazapina, trimipramina), otros antihipertensivos centrales, baclofeno, talidomida, pizotifeno, indoramina.

Aumento de la depresión central.

Dr. Stéphane Bentoli,
Director General
Servicio Argentina S.S.



Embarazo:

Debe evitarse la administración a embarazadas, a la fecha no se ha observado ningún efecto teratogénico o embriotóxico durante las experiencias en animales.

Lactancia:

Se desaconseja su administración durante el período de lactancia, ya que la rilmenidina se excreta a través de la leche materna.

Niños :

No prescribir por ausencia de experiencia documentada a la fecha

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas:

Los estudios doble ciego contra placebo no han demostrado ningún efecto de rilmenidina sobre el estado de alerta a dosis terapéuticas (1 ó 2 tomas diarias de 1 mg.).

En caso de superar estas dosis ó de asociación con medicamentos susceptibles de disminuir la vigilia, (posibilidad de somnolencia.) Debe evitarse la conducción de vehículos y el uso de máquinas.

Reacciones adversas

A la dosis de 1 mg en una toma diaria, durante los estudios controlados, la incidencia de los efectos indeseables es comparable a la observada con placebo.

Con la dosis de 2 mg por día de HYPERIUM, los estudios controlados comparativos versus clonidina a la dosis de 0,15 a 0,30 mg/día o alfametildopa a dosis de 500 a 1000 mg/día, han mostrado que la incidencia de los efectos indeseables era significativamente inferior a la observada con clonidina o alfametildopa.

Estimación de la incidencia: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100), rara (>1/10000, <1/1000), muy rara (< 1/100000)

Trastornos cardíacos

Frecuente: palpitaciones.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuente: somnolencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuente: prurito, eritema.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Frecuente: disfunción sexual.

Trastornos gastrointestinales

Frecuente: gastralgias, boca seca, diarrea, estreñimiento.

Dr. Stéphanie Benicollia
Directora General
Servicio Argentina S.A.

Poco frecuente: náuseas.

Trastornos músculo-esqueléticos
Frecuente: calambres musculares.

Trastornos psiquiátricos
Frecuente: ansiedad, depresión, insomnio.

Trastornos vasculares
Frecuente: frío en las extremidades, edemas.
Poco frecuente: sofocos, hipotensión ortostática.

Trastornos generales
Frecuente: astenia, fatiga al realizar esfuerzos.

Sobredosis

Ante la eventualidad de una sobre dosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centro de toxicología: **Hospital Posadas Tel. (011) 4659-3010/11 - Hospital Gutierrez, Tel. (011) 4962-5638 - Hospital de Niños, Tel. (011) 4941-8181, informando el estado del paciente.**

Los síntomas en tal eventualidad es hipotensión marcada y trastornos de vigilancia. El tratamiento aconsejado además de lavado gástrico se puede utilizar simpático miméticos ya que el Hyperium es escasamente dializable. No se ha señalado ningún caso de absorción masiva.

Presentación

Envase conteniendo 30 comprimidos.

Conservación

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30° C. No debe utilizarse después de la fecha de su vencimiento indicada en el envase.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

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

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud y Ambiente
Certificado N° 45.936

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia
SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Libertador 5926 CABA ((C1428ARP)

Directora Técnica: Dra. A. M. Barravecchia (Farmacéutica)

Versión del 6 de diciembre de 2010

Dr. Stéphane Bentolilla
Director General
Servier Argentina S.A.

