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

DISPOSICIÓN Nº 1398

BUENOS AIRES, 08 MAR 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012667-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

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

DISPOSICIÓN Nº 1398

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN Nº 1398

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial METILDOPA RAYMOS y nombre/s genérico/s METILDOPA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

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

DISPOSICIÓN Nº 1398

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-012667-11-4

DISPOSICIÓN Nº: 1398

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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1398

Nombre comercial: METILDOPA RAYMOS.

Nombre/s genérico/s: METILDOPA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO Nº 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. GALICIA Nº 2652 /66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. CUBA Nº 2760, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: METILDOPA RAYMOS.

Clasificación ATC: C02AB01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL YA SEA LEVE MODERADA O SEVERA.

Concentración/es: 250 mg DE METILDOPA.

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

1798

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METILDOPA 250 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3.5 mg, ACIDO CITRICO 1.5 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, POVIDONA 11.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 45 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.15 mg, EDTA 0.5 mg, CROSPOVIDONA 10 mg, ESTEARILFUMARATO SODICO 3.5 mg, OPADRY BLANCO 11.85 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: METILDOPA RAYMOS.

Clasificación ATC: C02 AB01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL YA SEA LEVE MODERADA O SEVERA.

Concentración/es: 500 mg DE METILDOPA.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METILDOPA 500 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 7 mg, ACIDO CITRICO 3 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, POVIDONA 23 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 90 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.3 mg, EDTA 1 mg, CROSPOVIDONA 20 mg, ESTEARILFUMARATO SODICO 7 mg, OPADRY BLANCO 23.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYO A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 1398

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 II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 1398

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

A.N.M.A.T. FOLIO 000079 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de prospecto

METILDOPA RAYMOS

METILDOPA 250 mg – METILDOPA 500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene:

Metildopa 250 mg. Excipientes: Crospovidona 10 mg; Acido cítrico 1.5 mg; EDTA disódico 0.5mg; Povidona 11.5 mg; Celulosa microcristalina 45 mg; Dióxido de silicio 3.5 mg; Estearato de magnesio 2.5 mg; Estearilfumarato sódico 3.5 mg; Opadry blanco 11.85 mg; Oxido de hierro amarillo 0.15 mg

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Metildopa 500mg. Excipientes: Crospovidona 20 mg; Acido cítrico 3 mg; EDTA disódico 1 mg; Povidona 23 mg; Celulosa microcristalina 90 mg; Dióxido de silicio 7 mg; Estearato de magnesio 5 mg; Estearilfumarato sódico 7 mg; Opadry blanco 23.7 mg; Oxido de hierro amarillo 0.3 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antihipertensivo.

Clasificación ATC: C02AB01

INDICACIONES

Está indicado en la hipertensión arterial, ya sea leve, moderada o severa.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica:

La metildopa es un aminoácido aromático inhibidor de la decarboxilasa en humanos y en animales. Aunque su mecanismo de acción aún no ha sido demostrado en forma concluyente, el efecto antihipertensivo de la metildopa es debido probablemente a su metabolismo a alfa-metilnorepinefrina, la cual desciende la presión arterial por estimulación de los receptores alfa adrenérgicos inhibitorios centrales, falsa neurotransmisión y /o reducción de la actividad renina en plasma.

Metildopa ha demostrado producir una neta reducción de la concentración tisular de serotonina, dopamina, norepinefrina y epinefrina.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000050 MESA DE E. TRAMITES

Únicamente Metildopa (L-isómero de la alfa-metildopa) tiene la capacidad de inhibir la dopa decarboxilasa y producir depleción de norepinefrina en tejidos animales.

La metildopa no tiene efecto directo en la función cardíaca y normalmente no reduce la velocidad de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración. El volumen minuto cardíaco usualmente se mantiene sin aumento de la frecuencia. En algunos pacientes se retarda la frecuencia cardíaca.

La actividad normal o elevada de la renina plasmática puede decrecer en el curso de la terapia con metildopa.

La metildopa reduce la tensión arterial tanto en posición supina como estando el paciente de pie. Usualmente produce una efectiva disminución de la tensión arterial en posición supina con hipotensión postural sintomática infrecuente.

En raras ocasiones se han reportado hipotensión por ejercicio y variaciones diurnas de la tensión arterial.

Farmacocinética:

El descenso máximo de la tensión arterial ocurre de 4 a 6 horas luego de una dosis oral. Una vez alcanzada la dosis efectiva, se mantiene la respuesta durante 12 a 24 horas. Luego de suspender el medicamento, la tensión arterial retorna a los niveles pre-tratamiento dentro de las 24 -48 horas.

La metildopa es extensamente metabolizada. Los metabolitos urinarios conocidos son: alfametildopa- mono-O-sulfato; 3-O-metil-alfa-metildopa; 3,4-dihidrofenilacetona; alfa metildopamina; 3- O- metil-alfa-metildopamina y sus conjugados.

Aproximadamente el 70% de la droga absorbida se excreta a través de la orina como sus conjugados mono-O-sulfato.

El clearance renal es aproximadamente 130 ml/min en sujetos normales, y disminuye con la insuficiencia renal. La vida media plasmática es de 105 min. Luego de dosis orales, la excreción es esencialmente completa en 36 horas.

La metildopa atraviesa la barrera placentaria, detectándose en la leche materna.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Terapia de inicio: la dosis usual es de 250 mg 2 ó 3 veces x día en las primeras 48 horas. La dosis diaria puede ser incrementada o disminuida, preferentemente a intervalos no menores a 2 días, hasta obtener una respuesta adecuada.

Para minimizar la sedación, el incremento de la dosis de inicio puede ser conveniente hacerlo por la noche.

Cuando se administra Metildopa Raymos a pacientes bajo tratamiento con otros antihipertensivos, la dosis de esos agentes pueden requerir un ajuste durante la transición. Cundo es administrada junto con otros antihipertensivos distintos a las tiazidas, la dosis inicial de Metildopa Raymos debe limitarse a 500 mg diarios en dosis divididas, si en cambio se utiliza con tiazidas, no es necesario modificar la dosis.

Terapia de mantenimiento: La dosis usual diaria es de 500 mg a 2 g en 2 a 4 dosis. Aunque ocasionalmente algunos pacientes han respondido a dosis mayores, la dosis máxima recomendada es de 3 g. Una vez alcanzada la dosis efectiva, la respuesta ocurre a las 12 a 24 hs. Dado la corta

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000031 MESA DE ENTRADAS

Únicamente Metildopa (L-isómero de la alfa-metildopa) tienen la capacidad de inhibir la dopa decarboxilasa y producir depleción de norepinefrina en tejidos animales.

La metildopa no tiene efecto directo en la función cardíaca y normalmente no reduce la velocidad de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y la fracción de filtración. El volumen minuto cardíaco usualmente se mantiene sin aumento de la frecuencia. En algunos pacientes se retarda la frecuencia cardíaca.

La actividad normal o elevada de la renina plasmática puede decrecer en el curso de la terapia con metildopa.

La metildopa reduce la tensión arterial tanto en posición supina como estando el paciente de pie. Usualmente produce una efectiva disminución de la tensión arterial en posición supina con hipotensión postural sintomática infrecuente.

En raras ocasiones se han reportado hipotensión por ejercicio y variaciones diurnas de la tensión arterial.

Farmacocinética:

El descenso máximo de la tensión arterial ocurre de 4 a 6 horas luego de una dosis oral. Una vez alcanzada la dosis efectiva, se mantiene la respuesta durante 12 a 24 horas. Luego de suspender el medicamento, la tensión arterial retorna a los niveles pre-tratamiento dentro de las 24 -48 horas.

La metildopa es extensamente metabolizada. Los metabolitos urinarios conocidos son: alfametildopa- mono-O-sulfato; 3-O-metil-alfa-metildopa; 3,4-dihidrofenilacetona; alfa metildopamina; 3- O- metil-alfa-metildopamina y sus conjugados.

Aproximadamente el 70% de la droga absorbida se excreta a través de la orina como sus conjugados mono-O-sulfato.

El clearance renal es aproximadamente 130 ml/min en sujetos normales, y disminuye con la insuficiencia renal. La vida media plasmática es de 105 min. Luego de dosis orales, la excreción es esencialmente completa en 36 horas.

La metildopa atraviesa la barrera placentaria, detectándose en la leche materna.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Adultos

Terapia de inicio: la dosis usual es de 250 mg 2 ó 3 veces x día en las primeras 48 horas. La dosis diaria puede ser incrementada o disminuida, preferentemente a intervalos no menores a 2 días, hasta obtener una respuesta adecuada.

Para minimizar la sedación, el incremento de la dosis de inicio puede ser conveniente hacerlo por la noche.

Cuando se administra Metildopa Raymos a pacientes bajo tratamiento con otros antihipertensivos, la dosis de esos agentes pueden requerir un ajuste durante la transición. Cundo es administrada junto con otros antihipertensivos distintos a las tiazidas, la dosis inicial de Metildopa Raymos de limitarse a 500 mg diarios en dosis divididas, si en cambio se utiliza con tiazidas, no es necesario modificar la dosis.

Terapia de mantenimiento: La dosis usual diaria es de 500 mg a 2 g en 2 a 4 dosis. Aunque ocasionalmente algunos pacientes han respondido a dosis mayores, la dosis máxima recomendada es de 3 g. Una vez alcanzada la dosis efectiva, la respuesta ocurre a las 12 a 24 hs. Dado la corta

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000032 MESA DE ENTRADAS

duración de acción, la suspensión de la droga es seguida de un retorno de la presión arterial usual dentro de las 48 horas. Esto no se ve complicado por un fenómeno de rebote de la tensión arterial.

Ocasionalmente puede ocurrir tolerancia, entre el segundo y el tercer mes de la terapia. El agregado de un diurético o incremento de la dosis de Metildopa Raymos frecuentemente puede restaurar el control efectivo de la tensión arterial. Se puede agregar una tiazida en cualquier momento del tratamiento con Metildopa Raymos y se recomienda, si la terapia no se comenzó con la tiazida o si el control efectivo no puede alcanzarse con 2 g diarios de Metildopa Raymos.

La metildopa es excretada ampliamente por riñón y pacientes con función renal disminuida pueden responder con dosis menores.

El síncope en pacientes añosos puede estar relacionado con una sensibilidad aumentada y afección vascular arterioesclerótica avanzada. Esto puede prevenirse con dosis menores.

Pacientes pediátricos

La dosis inicial está basada en 10 mg/kg de peso diario en 2 a 4 dosis. La dosis diaria luego se incrementa o disminuye hasta alcanzar una respuesta adecuada. La dosis diaria máxima es de 65 mg/ kg ó 3 g/diarios, lo que resulte menor.

CONTRAINDICACIONES

Metildopa Raymos está contraindicada en pacientes con:

- hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de su formulación.
- enfermedad hepática activa, como hepatitis aguda, o cirrosis activa.
- desórdenes hepáticos previos, asociados a terapia con metildopa.
- terapia con inhibidores de la MAO en curso.

ADVERTENCIAS

En raros casos, se ha reportado anemia hemolítica, desórdenes hepáticos y positivización del Test de Coombs directo durante el tratamiento con metildopa.

Durante la terapia prolongada con metildopa entre el 10% y el 20% de los pacientes desarrolla un positivo para el test de Coombs directo, lo cual ocurre entre los 6 y 12 meses de tratamiento.

Esto en raras ocasiones puede estar asociado a anemia hemolítica, la cual puede conducir a potenciales complicaciones fatales. No puede predecirse cuales pacientes con test de Coombs directo positivo pueden desarrollar anemia hemolítica.

La existencia previa o el desarrollo de un test de Coombs directo positivo no es en sí mismo una contraindicación para el uso de metildopa.

Si durante la terapia con metildopa se desarrolla un test de Coombs positivo, el médico deberá determinar si existe anemia hemolítica y si el test de Coombs positivo puede ser un problema.

Antes de comenzar el tratamiento es deseable realizar un examen sanguíneo (hematocrito, hemoglobina o recuento de hematíes) para tomar como línea de base o establecer si existe anemia. Deben realizarse análisis de sangre periódicamente durante la terapia, para detectar anemia hemolítica, resultando conveniente realizar un test de Coombs directo luego de los 6 a 12 meses de terapia.

En caso que el paciente desarrolle una anemia hemolítica con un test de Coombs positivo, puede deberse a la metildopa y debe discontinuarse el tratamiento. Usualmente la anemia remite

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000033 MESA DE E

rápidamente. Si no, se deben administrar corticosteroides y deben considerarse otras causas para la anemia. Si la anemia fuera producto de la metildopa no debe restituirse el tratamiento con la droga.

Cuando un test de Coombs positivo solo o con anemia hemolítica es causado por metildopa, los hematíes normalmente se recubren de gama-inmunoglobulina del tipo IgG solamente. El test de Coombs positivo no revierte hasta varias semanas de suspensión del tratamiento.

En caso que pacientes que reciben metildopa requieran una transfusión, deben realizarse ambos tests de Coombs, tanto el directo, como el indirecto. En ausencia de anemia hemolítica normalmente sólo el test de Coombs directo da resultados positivos.

Ocasionalmente puede ocurrir fiebre dentro de las 3 primeras semanas de la terapia con metildopa, asociado en algunos casos con eosinofilia, o anormalidades en uno o más tests de función hepática como fosfatasa sérica alcalina, transaminasas séricas (SGOT, SGPT), bilirrubina y tiempo de protrombina. Ictericia con o sin fiebre puede ocurrir dentro de las 2 a 3 semanas del inicio de la terapia. En algunos pacientes estos hechos son consistentes con los de colestasis.

En otros, son consistentes con daño hepatocelular o hepatitis.

Raramente se han reportado casos de necrosis hepática fatal luego del uso de metildopa. Estos cambios hepáticos pueden representar reacciones de hipersensibilidad. Deben realizarse determinaciones periódicas de la función hepática, particularmente durante los primeros 6 a 12 semanas de la terapia o cuando ocurra fiebre inexplicable. Si estas manifestaciones (ictericia, o deterioro de la función hepática) aparecen, se debe suspender la terapia con metildopa.

Si los síntomas revierten a sus valores normales con la suspensión de la droga, ésta debe ser discontinuada.

Raramente se ha observado una reducción reversible del recuento de leucocitos, con efecto primario en granulocitos. El recuento de granulocitos vuelve a valores normales rápidamente al discontinuar la droga. Se han reportado raros casos de granulocitopenia que revierte a valores normales luego de la suspensión de la droga. Se observaron raros casos de trombocitopenia reversible.

PRECAUCIONES

Generales

Metildopa debe ser usada con precaución en pacientes con historia de enfermedad hepática o disfunción hepática.

Algunos pacientes que reciben metildopa pueden experimentar edema clínico, aumento de peso corporal que puede ser controlado con el uso de diuréticos. No se debe continuar con la terapia con metildopa si el edema progresa o aparecen signos de falla cardíaca.

Luego de la diálisis, por remoción de la metildopa, ocasionalmente puede haber una recurrencia de la hipertensión.

Raramente se han observado movimientos coreoatetósicos durante la terapia con metildopa en pacientes con daño cerebrovascular bilateral severo. Si esto ocurre discontinuar la terapia.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 0000034 MESA DE ENTRADAS

Carcinogénesis, mutagénesis y deterioro de la fertilidad

No hay evidencia de efecto oncogénico cuando se administra metildopa durante 2 años a ratones, en dosis de hasta 1800 mg/kg/día o en ratas, en dosis de hasta 240 mg/kg/día (30 y 4 veces respectivamente para ratones y ratas, la dosis máxima recomendada para humanos, cuando se compara sobre la base del peso corporal; 2.5 y 0.6 veces respectivamente para ratones y ratas, la dosis máxima recomendada para humanos cuando se compara sobre la base de la superficie corporal, asumiendo un paciente de 50 kg de peso)

Metildopa no resultó mutagénico en el Test de Ames y no se observó incremento de aberración cromosómica o intercambio de cromatides hermanas en células de ovario de cobayos. Estos estudios *in vitro* fueron llevados a cabo con y sin activación exógena metabólica.

La fertilidad no fue afectada cuando se administró metildopa a ratas machos y hembras a dosis de 100 mg/kg/día (1.7 veces la dosis diaria máxima en humanos cuando se compara sobre la base del peso corporal; 0.2 veces la dosis diaria máxima en humanos cuando se compara sobre la base de la superficie corporal). Metildopa disminuye la cantidad de esperma y su motilidad y el índice de fertilidad cuando se administra a ratones a dosis de 200 y 400 mg/kg/día (3.3 y 6.7 veces las dosis diarias máximas en humanos cuando se compara sobre la base del peso corporal ; 0.5 y 1 veces las dosis diarias máximas en humanos cuando se compara sobre la base de la superficie corporal.

Embarazo:

Categoría B: Estudios de reproducción con dosis de hasta 1000 mg/kg en ratones, 200mg/kg en conejos y 100 mg/kg en ratas no revelaron evidencia de daño fetal.

Reportes de estudios sobre el uso de Metildopa durante todos los trimestres del embarazo, indican que la posibilidad de daño fetal es remota. En algunos estudios el tratamiento con Metildopa se ha asociado a una mejora de la evolución fetal.

De todos modos, no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazada en el primer trimestre de gestación, por lo tanto, el uso de Metildopa Raymos debe ser usada sólo si es claramente necesario.

Lactancia:

La metildopa aparece en la leche materna, por lo tanto, debe ser administrada con precaución en madres en período de lactancia

Empleo en pediatría:

No hay estudios bien controlados en pacientes pediátricos. La información en este tipo de pacientes es soportada por la evidencia de literatura publicada.

REACCIONES ADVERSAS:

Durante el período inicial de la terapia o durante el incremento de la dosis puede ocurrir sedación, usualmente transitoria.

Cefaleas, astenia o debilidad se presentan como síntomas de aparición temprana.

Los siguientes efectos adversos se reportan en orden decreciente de severidad dentro de cada categoría:

Cardiovascular: Agravación de angina pectoris, falla cardíaca congestiva, hipersensibilidad prolongada de los senos carotídeos, hipotensión ortostática, edema o ganancia ponderal, bradicardia.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

Digestivo: Pancreatitis, colitis, vómitos, diarrea, sialadenitis, lengua negra o ulcerada, náuseas, constipación, distensión, flatulencia, sequedad de boca.

Endócrino: Hiperprolactinemia.

Hematológico: Depresión de la médula ósea, leucopenia, granulocitopenia, trombocitopenia, anemia hemolítica, tests positivos para anticuerpos antinucleares, células LE y factor reumatoideo, test de Coombs positivo.

Hepático: Desórdenes hepáticos, incluyendo hepatitis, ictericia, tests de función hepática alterados (ver precauciones)

Hipersensibildad: Miocarditis, pericarditis, vasculitis, síndrome pseudo-lupus, fiebre, eosinofilia

Sistema nervioso central: Parkinsonismo, parálisis de Bell, agudeza mental disminuída, movimientos coreoatetóticos involuntarios, síntomas de insuficiencia cerebrovascular, disturbios psíquicos incluyendo pesadillas, piscosis o depresión reversibles, cefaleas, sedación, astenia o debilidad, vértigos, mareos, parestesias

Metabólico: Aumento del nitrógeno ureico en sangre.

Musculoesquelético: Artralgia con o sin hinchamiento articular, mialgia.

Respiratorio: Congestión nasal

Dermatológico: Necrólisis epidérmica tóxica, rash.

Urogenital: Amenorrea, agrandamiento mamario, ginecomastia, galactorrea, impotencia, disminución de la libido.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Cuando se administra Metildopa junto con otros agentes antihipertensivos, se puede potenciar el efecto antihipertensivo. Los pacientes deber seguidos para detectar posibles reacciones o manifestaciones inusuales a la idiosincrasia de la droga.

Cuando se administra metildopa, los pacientes pueden requerir dosis menor de anestésicos.

Si ocurriera un episodio de hipotensión durante la anestesia, puede ser controlada normalmente con vasopresores. Los receptores adrenérgicos se mantienen sensibles durante el tratamiento con metildopa.

Cuando se administra litio concomitantemente con metildopa, se debe monitorear por posibles síntomas de toxicidad por litio.

Existe evidencia de la disminución de la biodisponibildad de la metildopa cuando se administra con sulfato o gluconato ferroso, lo cual puede afectar el control de la presión arterial. No se recomienda la co-administración de sulfato o gluconato ferroso con metildopa.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (ver CONTRAINDICACIONES).

Interacciones en tests de laboratorio

La metildopa interfiere con las determinaciones de ácido úrico en orina (método del fosfotungstato), creatinina sérica (método del picrato) y SGOT (métodos colorimétricos).

No se ha reportado interferencia con métodos espectrofotométricos para análisis de SGOT.

Dado que la metildopa causa fluorescencia a la misma longitud de onda que las catecolaminas, pueden reportarse falsos positivos para el análisis de catecolaminas en orina. Esto puede interferir en el diagnóstico de feocromocitoma. Es importante tomar en cuenta este fenómeno en pacientes que puedan estar sujetos a cirugía por feocromocitoma.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

La Metildopa no interfiere con las mediciones de VMA (ácido vainillínmandélico), test para feocromocitoma, para los métodos que convierten el VMA a vainillina.

No se recomienda el uso de Metildopa para el tratamiento de pacientes con feocromocitoma.

Raramente se ha observado el oscurecimiento de la orina expuesta al aire por degradación de la metildopa o sus metabolitos

SOBREDOSIFICACIÓN:

Una sobredosis aguda puede causar hipotensión aguda con otras respuestas atribuibles a malfuncionamiento cerebral o gastrointestinal (excesiva sedación, debilidad, naúseas, vómitos).

En el eventual caso de una sobredosis, se deben emplear medidas sintomáticas y de soporte.

Cuando la ingestión es reciente, se recomienda la provocación de la emesis o un lavado gástrico para disminuir la absorción, si en cambio fue anterior, se deben dar infusiones para promover la diuresis y acelerar la excreción urinaria de la droga.

Otras medidas incluyen especial atención a la frecuencia y volumen minuto cardíaco, volumen sanguíneo, balance electrolítico, íleo paralítico, función urinaria y actividad cerebral.

Pueden indicarse drogas simpaticomiméticas como por ej: levarterenol, epinefrina.

La Metildopa es dializable.

Ante la eventualidad de una ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. posadas (011) 4654-6648/4658-7777.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 10-20-30-40-50 y 100 comprimidos recubiertos

Mantener fuera del alcance de los niños.

Conservar en su envase original, a temperatura ambiente no mayor a 30º C.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado Nº .....

Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**

Cuba 2760 –C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Director Técnico: Dr. Carlos A. González – Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: ..../..../....

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I
Christian von Alvensleben
Apoderado

RAYMOS S.A.C.I
Administración: Vuelta de Obligado 2775 C1428ADS
Planta: Cuba 2760 C1428AET
Buenos Aires. Argentina.
Tel. 54 11 4781-2552 Fax: 54 11 4788-2625
laboratorios@raymos.com

9. PROYECTO DE ROTULO

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I
Christian von Alvensleben
Apoderado

M.S.A.M.A.T. FOLIO 00008 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de rótulo

METILDOPA RAYMOS

METILDOPA 250 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 250 mg contiene:

Metildopa 250 mg. Excipientes: Crospovidona; Acido cítrico; EDTA disódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio; Estearato de magnesio; Estearilfumarato sódico; Opadry blanco; Oxido de hierro amarillo.

CONTENIDO: 30 comprimidos recubiertos

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30º C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nº....

Lote Nº:

Vencimiento:

Laboratorio **RAYMOS SACI**

Cuba 2760 – C1428AET – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Carlos A. González - Farmacéutico

Elaborado en: Virgilio 844- CABA / Galicia 2652- CABA

Nota: Igual rótulo para otras presentaciones

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

A.N.M.A.T. FOLIO 000039 MESA DE ENTRADAS

Proyecto de rótulo

METILDOPA RAYMOS

METILDOPA 500 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de 500 mg contiene:

Metildopa 500 mg. Excipientes: Crospovidona; Acido cítrico; EDTA disódico; Povidona; Celulosa microcristalina; Dióxido de silicio; Estearato de magnesio; Estearilfumarato sódico; Opadry blanco; Oxido de hierro amarillo.

CONTENIDO: 30 comprimidos recubiertos

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto

CONSERVAR EN SU ENVASE ORIGINAL, A TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30º C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nº....

Lote Nº:

Vencimiento:

Laboratorio **RAYMOS SACI**

Cuba 2760 – C1428AET – Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Argentina

Director Técnico: Carlos A. González - Farmacéutico

Elaborado en: Virgilio 844- CABA / Galicia 2652- CABA

Nota: igual rótulo para otras presentaciones

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-012667-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1398, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: METILDOPA RAYMOS.

Nombre/s genérico/s: METILDOPA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VIRGILIO Nº 844/56, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. GALICIA Nº 2652 /66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES. CUBA Nº 2760, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: METILDOPA RAYMOS.

Clasificación ATC: C02AB01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL YA

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

SEA LEVE MODERADA O SEVERA.

Concentración/es: 250 mg DE METILDOPA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METILDOPA 250 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 3.5 mg, ACIDO CITRICO 1.5 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 2.5 mg, POVIDONA 11.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 45 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.15 mg, EDTA 0.5 mg, CROSPOVIDONA 10 mg, ESTEARILFUMARATO SODICO 3.5 mg, OPADRY BLANCO 11.85 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: METILDOPA RAYMOS.

Clasificación ATC: C02 AB01.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO EN LA HIPERTENSION ARTERIAL YA

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

SEA LEVE MODERADA O SEVERA.

Concentración/es: 500 mg DE METILDOPA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: METILDOPA 500 mg.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 7 mg, ACIDO CITRICO 3 mg, ESTEARATO DE MAGNESIO 5 mg, POVIDONA 23 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 90 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.3 mg, EDTA 1 mg, CROSPOVIDONA 20 mg, ESTEARILFUMARATO SODICO 7 mg, OPADRY BLANCO 23.7 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 20, 30, 40, 50 Y 100 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE NO MAYO A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS RAYMOS S.A.I.C. el Certificado Nº 56641, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 08 MAR 2012 de _____ , siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 1398

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