



## DISPOSICIÓN N° 12681

BUENOS AIRES, 14 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000097-16-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

### CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones PFIZER SRL solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).



## DISPOSICIÓN N° 12681

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

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

Que la Dirección General 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 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

2



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 12681

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 RELPAX y nombre/s genérico/s ELETRIPTAN , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado por PFIZER SRL

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 31/03/2016 22:55:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 31/03/2016 22:55:12, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 31/03/2016 22:55:12 .

ARTICULO 3º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá 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.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 12681

ARTICULO 5° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° será por cinco (5) años , a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 6° - Regístrese. Inscribáse el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000097-16-3



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**RELPA  
ELETRIPTAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Italiana

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Eletriptan hidrobromuro (equivale a 40 mg de eletriptan)	48,485 mg
Celulosa microcristalina	93,015 mg
Lactosa monohidrato	46,000 mg
Croscarmelosa de sodio	10,000 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Opadry Naranja (OY-LS-23016)*	6,000 mg
Opadry Claro (YS-2-19114-A)**	1,000 mg

\* Contiene Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Triacetato de glicerol, Dióxido de titanio, Amarillo Ocaso L.A.

\*\* Contiene Hipromelosa, Triacetato de glicerol.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Agente antimigrañoso.

Grupo farmacoterapéutico: Agonistas selectivos de los receptores de serotonina (5HT<sub>1</sub>). Código ATC: NO2C C06.

**INDICACIONES**

RELPA está indicado en pacientes adultos para el tratamiento agudo de la fase de cefalea en los ataques de migraña, con o sin aura.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

**Mecanismo de acción**

El eletriptán es un agonista selectivo de los receptores vasculares 5-HT<sub>1B</sub> y de los receptores neuronales 5-HT<sub>1D</sub>. El eletriptán demuestra una elevada afinidad por el receptor 5-HT<sub>1F</sub>, lo cual puede contribuir a su mecanismo de acción antimigrañoso. El eletriptán posee una escasa afinidad por los receptores humanos recombinantes 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1E</sub> y 5-HT<sub>7</sub>.

**Eficacia clínica y seguridad**

La eficacia y la seguridad de RELPA en el tratamiento agudo de la migraña se han evaluado en 10 ensayos clínicos controlados con placebo en los que participaron más de 6.000 pacientes (todos los grupos de tratamiento) a dosis de 20 a 80 mg. El alivio del ataque de migraña apareció 30 minutos después de la administración del fármaco por vía oral. Las tasas de respuesta (reducción de la cefalea moderada o grave en el episodio de migraña hasta la ausencia de dolor o cefalea leve) 2 horas después de la administración del fármaco fueron del 59-77% para la dosis de 80 mg, 54-65% para la dosis de 40 mg, 47-54% para la dosis de 20 mg y 19-40% para placebo. La eficacia de RELPA también quedó demostrada en el tratamiento de los síntomas asociados a la migraña, como vómitos, náuseas, fotofobia y fonofobia.

La recomendación de aumentar la dosis a 80 mg se fundamenta en estudios abiertos a largo plazo y en un estudio doble ciego a corto plazo, donde sólo se observó una tendencia hacia la significación estadística.

RELPA mantiene su eficacia en el tratamiento de la migraña asociada al ciclo menstrual. No se ha demostrado que RELPA, administrado durante la fase de aura, prevenga la cefalea migrañosa y, por lo tanto, RELPA sólo debe ser administrado durante la fase de cefalea en los ataques de migraña.

En un estudio farmacocinético no controlado con placebo en pacientes con deterioro de la función renal, después de administrarse una dosis de 80 mg de RELPAK se observaron aumentos mayores de la presión arterial en comparación con los resultados obtenidos en voluntarios sanos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Este hecho no se puede explicar por ningún cambio farmacocinético y por eso puede representar un efecto farmacodinámico específico consecuente con la administración de eletriptán en pacientes con insuficiencia renal.

#### Farmacocinética:

##### Absorción

El eletriptán se absorbe bien y de forma rápida en el tracto gastrointestinal (al menos el 81%) tras la administración oral. La biodisponibilidad oral absoluta en hombres y mujeres es aproximadamente del 50%. La mediana de la  $T_{max}$  es de 1,5 horas tras la administración oral. Se demostró una farmacocinética lineal en el rango de dosis terapéutica (20-80 mg).

El AUC y la  $C_{max}$  de eletriptán aumentan aproximadamente un 20-30% tras su administración oral junto con una comida rica en grasas. Tras la administración oral durante un ataque de migraña, hubo una reducción de aproximadamente un 30% en el AUC y la  $T_{max}$  se incrementó hasta 2,8 horas.

Tras la administración de dosis repetidas (20 mg tres veces al día) durante 5 a 7 días, la farmacocinética del eletriptán permaneció lineal y el porcentaje de acumulación se confirmó en los valores previstos. Con la administración múltiple de dosis mayores (40 mg tres veces al día y 80 mg dos veces al día), la acumulación de eletriptán durante 7 días fue superior a lo previsto (alrededor del 40%).

##### Distribución

El volumen de distribución de eletriptán tras la administración por vía intravenosa es de 138 l, lo cual revela la distribución en los tejidos. El eletriptán sólo se une moderadamente a las proteínas plasmáticas (aproximadamente un 85%).

##### Biotransformación

Los estudios *in vitro* indican que el eletriptán se metaboliza principalmente por la enzima CYP3A4 del citocromo hepático P-450. Este hallazgo está basado en el incremento de las concentraciones plasmáticas de eletriptán tras su administración concomitante de eritromicina y ketoconazol, conocidos inhibidores potentes y selectivos de CYP3A4. Los estudios *in vitro* también indican una pequeña implicación de CYP2D6 aunque los estudios clínicos no indican evidencia alguna de polimorfismo con esta enzima.

Se han identificado dos metabolitos circulantes principales, que contribuyen significativamente a la radioactividad plasmática tras la administración de eletriptán marcado con  $C^{14}$ . El metabolito formado por N-oxidación no ha demostrado actividad en modelos animales *in vitro*. El metabolito formado a partir de la N-desmetilación ha demostrado tener una actividad similar al eletriptán en modelos animales *in vitro*. No se ha identificado formalmente una tercera área de radioactividad plasmática, pero es muy probable que sea una mezcla de los metabolitos hidroxilados que también se han observado excretados en orina y heces.

Las concentraciones plasmáticas del metabolito activo N-desmetilado son solamente del 10-20% del fármaco original y, por tanto, no es de esperar que contribuyan significativamente a la acción terapéutica de eletriptán.

##### Eliminación

La eliminación (clearance) plasmática media total de eletriptán tras su administración por vía endovenosa es de 36 l/h dando lugar a una vida media plasmática de 4 horas aproximadamente. La eliminación renal media tras la administración por vía oral es de alrededor de 3,9 l/h. El clearance no renal constituye aproximadamente un 90% de la depuración total, indicando que el eletriptán se elimina principalmente por vía metabólica.

## Farmacocinética en grupos especiales de pacientes

### Género

Un metaanálisis de los estudios de farmacología clínica y los datos de un análisis de farmacocinética de la población efectuado sobre los datos obtenidos a partir de los ensayos clínicos indican que el género no tiene una influencia clínicamente significativa sobre las concentraciones plasmáticas de eletriptán.

### Ancianos (mayores de 65 años)

Si bien no es significativa estadísticamente, entre los pacientes ancianos (65-93 años) y los sujetos adultos más jóvenes se observa una pequeña reducción (16%) de la eliminación del fármaco asociada con un incremento estadísticamente significativo de la vida media (de 4,4 horas a 5,7 horas aproximadamente).

### Adolescentes (12-17 años)

La farmacocinética de eletriptán (40 mg y 80 mg) en pacientes adolescentes con migraña a los que se administró medicamento durante el período intercrítico es similar a la observada en sujetos adultos sanos.

### Niños (6-11 años)

No existen diferencias de eliminación de eletriptán en niños comparado con adolescentes. Sin embargo, el volumen de distribución es inferior en niños, con niveles plasmáticos más altos de lo previsto tras la administración de la misma dosis en adultos.

### Pacientes con deterioro de la función hepática

Los sujetos con deterioro de la función hepática (Child-Pugh A y B) demostraron un incremento estadísticamente significativo tanto del AUC (34%) como de la vida media. Se registró un pequeño incremento de la C<sub>max</sub> (18%). Este pequeño cambio en la exposición no se considera clínicamente relevante.

### Pacientes con deterioro de la función renal

Los sujetos con deterioro de la función renal leve (clearance de creatinina 61-89 ml/min), moderada (clearance de creatinina 31-60 ml/min) o grave (clearance de creatinina <30 ml/min) no presentaron ninguna alteración estadísticamente significativa en la farmacocinética de eletriptán ni en su unión a proteínas plasmáticas. En este grupo de pacientes se observó un aumento de los valores de la presión arterial.

## **POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Se recomienda tomar RELPAX comprimidos tan pronto como sea posible tras el inicio de la cefalea migrañosa, aunque el medicamento también es eficaz si se toma con posterioridad durante el ataque de migraña.

No se ha demostrado que RELPAX, administrado durante la fase de aura, prevenga el desarrollo de la cefalea migrañosa y, por lo tanto, se recomienda tomar RELPAX sólo durante la fase de cefalea en la migraña.

Los comprimidos de RELPAX no deben utilizarse de manera preventiva.

### Adultos (18-65 años)

La dosis inicial recomendada es de 40 mg.

En caso de recurrencia de la cefalea dentro de las 24 horas: Si la cefalea migrañosa se repite dentro de las 24 horas después de la respuesta inicial, una segunda dosis de la misma potencia de RELPAX resulta efectiva en el tratamiento de la recurrencia. De ser necesario tomar una segunda dosis, no se recomienda tomar el medicamento dentro de las 2 horas siguientes a la toma de la dosis inicial.

En caso de ausencia de respuesta: Si el paciente no obtiene respuesta satisfactoria a la cefalea dentro de las 2 horas siguientes a la toma de la primera dosis de RELPAK, no se recomienda tomar una segunda dosis para el mismo ataque de migraña, ya que los ensayos clínicos no han establecido adecuadamente la eficacia de una segunda dosis en esos casos. Los ensayos clínicos demuestran que probablemente los pacientes que no responden al tratamiento de un ataque de migraña pueden, sin embargo, responder al tratamiento de un ataque posterior.

Los pacientes que no obtienen una respuesta satisfactoria después de una toma adecuada de 40 mg (por ej., buena tolerabilidad y falta de respuesta al tratamiento en 2 de cada 3 ataques), pueden ser tratados eficazmente con 80 mg (2 comprimidos de 40 mg) en ataques de migraña posteriores (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS). No se recomienda administrar una segunda dosis de 80 mg dentro de las siguientes 24 horas.

La dosis diaria máxima no deberá ser superior a 80 mg (ver REACCIONES ADVERSAS).

#### Pacientes de edad avanzada

La seguridad y eficacia del eletriptán en pacientes mayores de 65 años no ha sido evaluada sistemáticamente dado el escaso número de estos pacientes incluidos en los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el uso de RELPAK en ancianos.

#### Población pediátrica

##### Adolescentes (12-17 años)

No se ha establecido la eficacia de RELPAK en adolescentes de 12 y 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética; sin embargo, no se puede hacer una recomendación sobre la posología.

##### Niños (6-11 años)

No se ha comprobado la eficacia de RELPAK en niños de 6 a 11 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética; sin embargo, no se puede hacer una recomendación sobre la posología.

#### Pacientes con deterioro de la función hepática

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática. Dado que no hay estudios sobre el uso de RELPAK en pacientes con deterioro grave de la función hepática, el medicamento está contraindicado en estos pacientes.

#### Pacientes con deterioro de la función renal

Dado que los efectos de RELPAK sobre la presión arterial se incrementan en caso de deterioro de la función renal (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES), en pacientes con deterioro leve o moderado de la función renal la dosis diaria máxima no debe exceder los 40 mg. RELPAK está contraindicado en pacientes con deterioro grave de la función renal.

#### Modo de administración

Los comprimidos recubiertos deberán ingerirse enteros con un poco de agua.

### **CONTRAINDICACIONES**

RELPAK está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a hidrobromuro de eletriptán o a alguno de los excipientes del medicamento.
- Deterioro grave de la función renal o hepática.
- Hipertensión de moderada a grave o hipertensión leve no tratada.
- Cardiopatía coronaria con diagnóstico confirmado, incluso cardiopatía isquémica (angina de pecho, infarto de miocardio previo o isquemia silente confirmada). Pacientes con vasoespasmo de la arteria coronaria (angina de Prinzmetal) o síntomas objetivos o subjetivos de cardiopatía isquémica.
- Arritmias o insuficiencia cardíaca significativas.
- Enfermedad vascular periférica.



- Antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).
- Administración de ergotamina o derivados de la ergotamina (incluso metisergida) dentro de las 24 horas previas o posteriores al tratamiento con eletriptán (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).
- Administración concomitante con eletriptán de otros agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>.

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios poco frecuentes de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa, no deberán tomar este medicamento.

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Amarillo Ocaso L.A.

RELPAK no debe utilizarse con inhibidores potentes de CYP3A4, entre ellos, ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

RELPAK debe ser utilizado solamente cuando exista un diagnóstico claro de migraña. RELPAK no está indicado para el tratamiento de la migraña hemipléjica, oftalmopléjica o basilar.

RELPAK no debe ser administrado para el tratamiento de las cefaleas "atípicas", es decir, cefaleas que puedan estar relacionadas con cuadros de posible gravedad (ACV, ruptura de aneurisma) en los que la vasoconstricción cerebrovascular puede ser perjudicial.

El uso de eletriptán puede asociarse con síntomas transitorios, entre ellos, dolor de pecho y opresión torácica que pueden ser intensos y extenderse a la garganta (ver REACCIONES ADVERSAS). Si tales síntomas se consideraran indicativos de cardiopatía isquémica, no debe administrarse ninguna dosis adicional y se debe realizar una evaluación adecuada.

#### Pacientes con insuficiencia cardíaca

RELPAK no debe administrarse sin una evaluación previa a pacientes con probabilidad de padecer una cardiopatía no confirmada, o a pacientes en riesgo de sufrir una enfermedad arterial coronaria (EAC) (por ej., pacientes con hipertensión, diabetes, fumadores o sometidos a un tratamiento de sustitución de la nicotina, hombres mayores de 40 años, mujeres postmenopáusicas y mujeres con antecedentes familiares importantes de EAC). En las evaluaciones cardíacas no se puede identificar a todos los pacientes con cardiopatías y, en casos muy poco frecuentes, ocurren eventos cardíacos graves en pacientes que no tienen una enfermedad cardiovascular subyacente cuando se administran agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>. No se recomienda la administración de RELPAK a pacientes con EAC confirmada (ver CONTRAINDICACIONES). Los agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub> se asocian con el vasoespasma coronario. Se han comunicado casos poco frecuentes de isquemia o infarto de miocardio con el uso de agonistas de los receptores 5-HT<sub>1</sub>.

Las reacciones adversas pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanos y preparaciones a base de plantas medicinales que contengan la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).

Dentro del rango de las dosis terapéuticas, con la administración de una dosis de eletriptán igual o mayor a 60 mg, se observan aumentos leves y transitorios de la presión arterial. Sin embargo, los aumentos de la presión no se asociaron con secuelas clínicas en el marco del programa de ensayos clínicos. El efecto fue mucho más pronunciado en sujetos con deterioro de la función renal y en ancianos. En sujetos con deterioro de la función renal, el rango de los aumentos máximos promedio para la presión sistólica fue de 14-17 mmHg (valor normal 3 mmHg) y para la presión diastólica fue de 14-21 mmHg (valor normal 4 mmHg). En ancianos, el incremento máximo medio de la presión arterial sistólica fue de 23 mmHg comparado con el valor de 13 mmHg registrado en adultos jóvenes (valor placebo 8 mmHg). También se han recibido notificaciones post-comercialización de

aumentos en la presión arterial en pacientes que estaban tomando dosis de 20 y de 40 mg de eletriptán, en pacientes que no sufrían deterioro de la función renal y que no eran ancianos.

#### Cefalea por uso excesivo de medicación

El uso prolongado de cualquier analgésico para el tratamiento de la cefalea puede agravarla. Si sospecha o experimenta esta situación se debe buscar ayuda médica e interrumpir el tratamiento. El diagnóstico de la cefalea por uso excesivo de medicación puede sospecharse en pacientes que sufren cefaleas frecuentes o diarias a pesar del (o debidas al) uso habitual de medicamentos antimigrañosos.

#### Síndrome serotoninérgico

Se han notificado casos de síndrome serotoninérgico (incluyendo alteraciones del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) tras la administración concomitante de triptanos con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSNs). Estas reacciones pueden ser graves. Cuando existe justificación clínica para el uso concomitante de eletriptán y un ISRS o un IRSN, se aconseja el seguimiento del paciente, en especial al inicio del tratamiento, al incrementar la dosis, o si se añade algún otro medicamento serotoninérgico (ver INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS).

#### **CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD**

Los datos preclínicos no revelaron riesgos especiales para el hombre según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial cancerígeno y toxicidad en la reproducción.

#### **EMBARAZO**

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de RELPAK en casos de embarazo. Los estudios en animales no revelan efectos perjudiciales directos o indirectos en relación al embarazo, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo postnatal. Se recomienda el uso de RELPAK durante el embarazo solamente en caso de estricta necesidad.

#### **LACTANCIA**

El eletriptán se excreta en la leche materna. En un estudio realizado en 8 mujeres a las que se les administró una dosis única de 80 mg, la cantidad total media de eletriptán presente en la leche materna durante 24 horas en ese grupo fue de 0,02% de la dosis. No obstante, debe tenerse precaución cuando se considere la administración de RELPAK a mujeres en período de lactancia. La exposición del bebé puede reducirse al mínimo evitando amamantar durante las 24 horas siguientes a la ingesta del fármaco.

#### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

##### Efecto de otros medicamentos sobre eletriptán

En los ensayos clínicos pivotaes con eletriptán no se ha notificado evidencia de interacción con beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y flunarizina, pero no hay datos disponibles emergentes de los estudios clínicos formales de interacción con estos medicamentos (a excepción del propranolol, ver a continuación).

El análisis farmacocinético de la población sobre la base de los datos recogidos a partir de los ensayos clínicos, sugiere que es improbable que los siguientes medicamentos puedan modificar las propiedades farmacocinéticas del eletriptán: beta-bloqueantes, antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, terapia de sustitución hormonal con estrógenos, anticonceptivos orales que contengan estrógenos, y bloqueantes de los canales de calcio.

El eletriptán no es un sustrato de la MAO. Por lo tanto, no hay expectativa de interacción entre el eletriptán y los inhibidores de la MAO. Por ese motivo, no se realizaron estudios específicos de interacción.

En los ensayos clínicos con propranolol (160 mg), verapamilo (480 mg) y fluconazol (100 mg) la concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ) de eletriptán aumentó 1,1 veces, 2,2 veces y 1,4 veces,

respectivamente. El aumento de la concentración AUC de eletriptán fue de 1,3 veces, 2,7 veces y 2,0 veces, respectivamente. Dichos efectos no se consideran significativos clínicamente porque no se verificó un aumento de la presión arterial o de los eventos adversos en comparación con la administración de eletriptán únicamente.

En los ensayos clínicos con eritromicina (1000 mg) y ketoconazol (400 mg), inhibidores específicos y potentes de CYP3A4, se observaron aumentos significativos en la  $C_{max}$  (2 y 2,7 veces) y en la concentración AUC (3,6 y 5,9 veces) de eletriptán, respectivamente. Este aumento de la exposición se asoció con un incremento en la  $t_{1/2}$  de eletriptán de 4,6 a 7,1 horas para la eritromicina y de 4,8 a 8,3 horas para el ketoconazol (ver PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS, Farmacocinética). Por lo tanto, RELPAX no debe utilizarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4, por ej., ketoconazol, itraconazol, eritromicina, claritromicina, josamicina e inhibidores de la proteasa (ritonavir, indinavir y nelfinavir).

En los ensayos clínicos con cafeína/ergotamina administradas por vía oral 1 y 2 horas después de la ingesta de eletriptán, se observaron aumentos de la presión arterial de menor entidad, aunque de efecto aditivo, siendo esos aumentos previsibles en base a la farmacología de los dos medicamentos. Por consiguiente, se recomienda no ingerir fármacos que contengan ergotamina o derivados ergotamínicos (por ej., dihidroergotamina) dentro de las 24 horas siguientes a la administración de eletriptán. En cambio, deben transcurrir al menos 24 horas entre la administración de un medicamento que contenga ergotamina y la administración de eletriptán.

#### Efecto del eletriptán sobre otros medicamentos

No existe evidencia alguna *in vitro* o *in vivo* de que las dosis terapéuticas de eletriptán (y sus concentraciones asociadas) puedan determinar una inhibición o una inducción de las enzimas del citocromo P450, incluso de las enzimas CYP3A4 metabolizadoras de fármacos, y por ende, se considera improbable que el eletriptán cause interacciones farmacológicas clínicamente importantes mediadas por dichas enzimas.

#### *Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRSs), Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina (IRSNs) y Síndrome Serotoninérgico:*

Se han informado casos de pacientes con sintomatología compatible con el síndrome serotoninérgico (incluso alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) a causa del uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) o de inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSNs) y de triptanos (ver ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

#### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

RELPAX produce una alteración moderada sobre la capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias. La migraña o el tratamiento con RELPAX pueden causar somnolencia o mareos en algunos pacientes. Es necesario aconsejar a los pacientes que evalúen su propia capacidad de desarrollar tareas complejas, como conducir automóviles, durante un ataque de migraña y después de haber ingerido RELPAX.

#### **REACCIONES ADVERSAS**

##### Resumen del perfil de seguridad

Relpax se administró en los ensayos clínicos a más de 5.000 sujetos, que tomaron una o dos dosis de 20 mg, 40 mg u 80 mg. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron astenia, somnolencia, náuseas y mareos. En los ensayos clínicos aleatorizados con administración de dosis de 20 mg, 40 mg y 80 mg, se demostró la correlación entre la incidencia de los eventos adversos y el aumento de la dosis.

##### Lista tabulada de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas (con una incidencia  $\geq 1\%$  y superior a placebo) se comprobaron durante los ensayos clínicos en pacientes que fueron tratados según las dosis terapéuticas. Los

eventos se subdividen por categoría según la frecuencia como frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ) o raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ).

<i>Clasificación por trastornos orgánicos</i>	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras
Infecciones e infestaciones	faringitis y rinitis		infección del tracto respiratorio
Trastornos hematológicos y del sistema linfático			Adenopatía linfática
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		anorexia	
Trastornos psiquiátricos		pensamiento anormal, agitación, confusión, despersonalización, euforia, depresión e insomnio	inestabilidad emocional
Trastornos del sistema nervioso	somnolencia, cefalea, mareos, parestesia o disestesia, hipertonia, hipoestesia y miastenia	temblores, hiperestesia, ataxia, hipocinesia, trastornos del lenguaje, estupor y alteraciones del gusto	
Trastornos oculares		Alteraciones visuales, dolor ocular, fotofobia y alteración del lagrimeo	conjuntivitis
Trastornos del oído y del laberinto	vértigo	otalgia, acúfenos	
Trastornos cardíacos	palpitaciones y taquicardia		bradicardia
Trastornos vasculares	sofocos	trastorno vascular periférico	shock
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	sensación de opresión en la garganta	disnea, trastornos respiratorios y bostezos	asma y alteración de la voz
Trastornos gastrointestinales	dolor abdominal, náuseas, sequedad de boca y dispepsia	diarrea y glositis	constipación, esofagitis, edema lingual y eructos
Trastornos hepatobiliares			Hiperbilirrubinemia, incremento de la AST

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	sudoración	eccema y prurito	trastornos de la piel y urticaria
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo y del hueso	dolor de espalda, mialgia	artralgia, artrosis y dolor óseo	artritis, miopatía y espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios		Aumento de la frecuencia de micción, trastorno de las vías urinarias y poliuria	
Trastornos del aparato reproductor y de las mamas			dolor mamario y menorragia
Trastornos generales y problemas del sitio de administración	sensación de calor, astenia, síntomas torácicos (dolor, opresión, presión), escalofríos y dolor	malestar, edema facial, sensación de sed, edema y edema periférico	

Los eventos adversos frecuentes observados con eletriptán son los típicos eventos adversos informados con la clase de agonistas 5-HT<sub>1</sub>.

Durante la experiencia post-comercialización se han informado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones alérgicas, algunas de las cuales pueden resultar serias, incluso angioedema.

Trastornos del sistema nervioso: síndrome serotoninérgico, casos raros de síncope, accidente cerebrovascular.

Trastornos vasculares: hipertensión.

Trastornos cardíacos: isquemia o infarto de miocardio, espasmo arterial coronario.

Trastornos gastrointestinales: como ocurre con otros agonistas de los receptores 5-HT 1B/1D, se han informado casos raros de colitis isquémica, vómitos.

#### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Los sujetos que fueron tratados con dosis únicas de 120 mg no manifestaron eventos adversos significativos. Sin embargo, en función de la farmacología de este grupo terapéutico, en caso de sobredosis puede verificarse hipertensión u otros síntomas cardiovasculares más serios.

En caso de sobredosis, en función de las exigencias del caso, se deben adoptar las medidas de apoyo convencionales. La vida media de eliminación del eletriptán es de aproximadamente 4 horas, y por ende, tras una sobredosis de eletriptán es necesario controlar a los pacientes y valerse de una terapia de sostén general durante al menos 20 horas o hasta la desaparición de los signos y síntomas.



**PROYECTO DE ROTULO**  
**Blister**

**RELPAK**  
**ELETRIPTAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Pfizer S.R.L.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



MAZA Sandra Beatriz  
Apoderada y Directora Técnica  
Pfizer SRL  
30-50351851-8

**PROYECTO DE ROTULO**  
**Estuche**

**RELPAK**  
**ELETRIPTAN**  
Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta

Industria Italiana

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Eletriptan hidrobromuro (equivalente a 40 mg de eletriptan)	48,485 mg
Celulosa microcristalina	93,015 mg
Lactosa monohidrato	46,000 mg
Croscarmelosa de sodio	10,000 mg
Estearato de magnesio	2,500 mg
Opadry Naranja (OY-LS-23016)*	6,000 mg
Opadry Claro (YS-2-19114-A)**	1,000 mg

\* Contiene Hipromelosa, Lactosa monohidrato, Triacetato de glicerol, Dióxido de titanio, Amarillo Ocaso L.A.

\*\* Contiene Hipromelosa, Triacetato de glicerol.

**POSOLÓGIA:** Ver prospecto adjunto.

**VIA DE ADMINISTRACIÓN:** Oral

**CONSERVACIÓN:** Conservar a temperatura ambiente, a temperatura no mayor a 25°C.

**PRESENTACIÓN:** Envases que contienen 2 comprimidos recubiertos.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**  
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° ...

Elaborado por: Pfizer Italia SRL, Marino del Tronto, Ascoli Piceno, 63100, Italia.

Importado por: Pfizer S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
Directora Técnica: Farmacéutica Sandra Beatriz Maza.

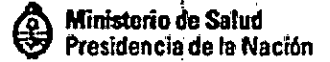
Nota: Este rótulo se repite para los envases que contienen 3, 4, 6, 10, 18, 30 y 100 comprimidos recubiertos.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

  
MAZA Sandra Beatriz  
Apoderada y Directora Técnica  
Pfizer SRL  
30-50351851-8





15 de noviembre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 12681**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58198**

**TROQUELES  
EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000097-16-3**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ELETRIPTAN 40 mg COMO ELETRIPTAN HIDROBROMURO 48,485 mg - COMPRIMIDO  
RECUBIERTO

644113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

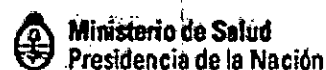
INAME  
Av. Caballito 2102

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 14 DE NOVIEMBRE DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 12681**  
**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO**  
**DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58198**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: PFIZER SRL

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6469

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: RELPAX

Nombre Genérico (IFA/s): ELETRIPTAN

Concentración: 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

ELETRIPTAN 40 mg COMO ELETRIPTAN HIDROBROMURO 48,485 mg

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



<b>Excipiente (s)</b>
CELULOSA MICROCRISTALINA 93,015 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 46 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 10 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 2,5 mg NÚCLEO 1
OPADRY OY-LS-23016 NARANJA 6 mg CUBIERTA 1
OPADRY YS-2-19114-4 CLARO 1 mg CUBIERTA 2

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: ESTUCHE CON UN BLISTER CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON UN BLISTER CON 3 COMRPIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON UN BLISTER CON 4 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON DOS BLISTERS CON 2 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON UN BLISTER CON 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON DOS BLISTERS CON 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON UN BLISTER CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON TRES BLISTERS CON 6 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON TRES BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ESTUCHE CON DIEZ BLISTERS CON 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Presentaciones: 2, 3, 4, 6, 10, 18, 30, 100

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Período de vida útil: 36 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE, A TEMPERATURA NO MAYOR A 25°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: N02CC06

Acción terapéutica: ANALGÉSICOS,

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: RELPAX está indicado en pacientes adultos para el tratamiento agudo de la fase de cefalea en los ataques de migraña, con o sin aura.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER ITALIA SRL	MARINO DEL TRONTO	ASCOLI PICENO	ITALIA (REPUBLICA ITALIANA)

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER ITALIA SRL	MARINO DEL TRONTO	ASCOLI PICENO	ITALIA (REPUBLICA ITALIANA)

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER ITALIA SRL	MARINO DEL TRONTO	ASCOLI PICENO	ITALIA (REPÚBLICA ITALIANA)

**d) Control de calidad:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
PFIZER SRL	6169/15	CARLOS BERG 3669	CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES - CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	ARGENTINA

País de origen de elaboración: Italia (República Italiana)

País de procedencia del producto: Italia (República Italiana)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000097-16-3



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA