



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

DISPOSICIÓN Nº 0019

BUENOS AIRES, 03 ENE 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-019026-11-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto REGITINA / FENTOLAMINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 10 mg/ml, autorizado por el Certificado Nº 34.241.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto Nº 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 96 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto Nº 425/10.



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

DISPOSICIÓN N°

0019

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 12 a 32, desglosando de fojas 12 a 18, para la Especialidad Medicinal denominada REGITINA / FENTOLAMINA, forma farmacéutica y concentración: INYECTABLE 10 mg/ml, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. representante en Argentina de NOVARTIS PHARMA AG., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 34.241 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-019026-11-4

DISPOSICIÓN N°

nc

0019

D. OFTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

00 ORIGINAL  
9  
12  
ESTADO DE ENTREGAS

**PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO**

Novartis

**REGITINA®**

**FENTOLAMINA**

Inyectable intramuscular e intravenoso

Venta Bajo Receta

Industria Austríaca

**FORMULA**

Cada ampolla de 1 mL contiene:

Fentolamina mesilato..... 10 mg

Excipientes: glucosa; metabisulfito de sodio; agua destilada..... c.s.p. 1 mL

**ACCION TERAPEUTICA**

Bloqueador de receptores alfa-adrenérgicos. Grupo farmacoterapéutico: bloqueante de los receptores  $\alpha$ - adrenérgicos (Cód. ATC: C04A B01).

**INDICACIONES**

Terapéuticas: Tratamiento de crisis hipertensivas en caso de feocromocitoma durante la preparación preoperatoria y la manipulación quirúrgica.

Diagnóstico: Diagnóstico del feocromocitoma mediante la prueba de Regitina® si no se dispone de otros métodos más específicos (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

Profilaxis: Profilaxis de necrosis cutáneas y formación de escaras a consecuencia de la extravasación de noradrenalina.

**CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS / PROPIEDADES**

Acción farmacológica La fentolamina, el principio activo de Regitina®, es un bloqueador competitivo no selectivo de los receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$  de efecto relativamente breve. Produce vasodilatación y descenso de la tensión arterial al inhibir los receptores alfa adrenérgicos vasculares postsinápticos  $\alpha_1$  y  $\alpha_2$ . También antagoniza el efecto vasoconstrictor de las infusiones de noradrenalina y adrenalina. El aumento de la liberación neuronal de noradrenalina debido al bloqueo de los receptores presinápticos  $\alpha_2$  puede acentuar los efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos de Regitina® sobre el miocardio.

La administración intravenosa de Regitina® en seres humanos ocasiona una disminución efímera de la resistencia vascular sistémica media y de la tensión arterial sistémica media resultantes de la dilatación del lecho vascular arterial y venoso. Estos efectos de Regitina® se acompañan de taquicardia, inducida por el reflejo barorreceptor y el sistema neurovegetativo.

**Farmacocinética**

**Absorción**

Cuando se administran por vía intravenosa 10 mg de mesilato de fentolamina (marcado con  $^{14}\text{C}$ ) durante 45 minutos, las concentraciones sanguíneas máximas de

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

1 - Co-Directora Técnica - M.N. 15.578

Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada

0019



radioactividad total (0,11 µg/mL) y de principio activo inalterado (0,09 µg/mL) se alcanzan a los 30 minutos.

#### Distribución

La fentolamina se une en un 54% a las proteínas del suero humano en un intervalo de concentraciones de 0,02 a 109 µg/mL.

#### Biotransformación/Metabolismo

En los seres humanos, la fentolamina es ampliamente metabolizada tras la infusión intravenosa; alrededor del 13% de la dosis se recupera en la orina como fármaco inalterado. Se destaca entre los metabolitos el derivado carboxifenilo, constituyendo el 17%; los conjugados de ambos compuestos revisten menor importancia tras la administración intravenosa. El metabolismo de la fentolamina es más pronunciado tras la administración oral del fármaco que tras la administración intravenosa.

#### Eliminación

La eliminación de fentolamina de la sangre es rápida y no sigue una cinética de primer orden; tan solo al cabo de 2-4 horas su concentración desciende a un 15% del valor máximo. La vida media de eliminación de fentolamina es 19 minutos luego de una inyección intravenosa de 30 mg en forma de bolo. Veinticuatro horas posteriores a la infusión intravenosa de mesilato de fentolamina (10 mg), la excreción urinaria de fármaco o de metabolitos representa el 70% de la dosis; un 3% adicional se excreta en las heces. Al cabo de tres días, la dosis todavía no se ha eliminado por completo, sino sólo en un 79%.

#### Estudios clínicos

No se han realizado nuevos estudios clínicos.

#### Datos de toxicidad preclínica

##### *Teratogenicidad*

Regitina® fue embriotóxica con dosis orales tan bajas como 60 mg/kg en ratones y 120 mg/kg en ratas; sin embargo, no produjo efectos teratogénicos en ninguna de las dosis probadas en ratones, ratas o conejos (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad").

##### *Mutagenicidad*

Una extensa batería de pruebas de genotoxicidad *in vitro* e *in vivo* han indicado que Regitina® no posee potencial mutagénico o genotóxico.

##### *Carcinogenicidad*

El peso de la evidencia sugiere que Regitina® no es carcinogénica tras la administración oral.

#### POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

##### Posología/Dosificación

##### Población destinataria general

##### *Tratamiento de crisis hipertensivas en caso de feocromocitoma*

Para tratar una crisis hipertensiva que aparezca en la fase preoperatoria o durante el inicio de la anestesia, la intubación o la extirpación quirúrgica del tumor, se

0019



administrarán 2-5 mg de Regitina® por vía intravenosa (I.V.) y, en caso necesario, se repetirá la inyección, controlando la tensión arterial.

*Diagnóstico del feocromocitoma: prueba de Regitina®*

Para comprobar la existencia de un feocromocitoma, la fiabilidad del test es máxima en los pacientes con hipertensión permanente y mínima en los que sólo tengan brotes hipertensivos. La prueba puede dar un resultado falsamente positivo en los hipertensos sin feocromocitoma.

Preparación de la prueba

Por lo menos 24 horas -pero a ser posible 48-72 horas- antes del test se interrumpirá la administración de sedantes, analgésicos y todos los demás medicamentos, a no ser que se consideren imprescindibles (por ej. digital e insulina). Los antihipertensores dejarán de administrarse hasta que la tensión arterial haya vuelto a subir al nivel hipertensivo que tenía antes del tratamiento. Este test no se llevará a cabo en enfermos normotensos.

a) Prueba de Regitina® por vía intravenosa

Ejecución: el paciente debe permanecer en reposo en posición supina durante el test, de preferencia en una estancia tranquila y a oscuras. No se aplicará la inyección de Regitina® hasta que las mediciones tensionales -efectuadas cada 10 minutos por espacio de 30 minutos al menos- indiquen que la tensión arterial se ha estabilizado.

La dosis es de 5 mg para los adultos.

La cánula se introduce en la vena, pero la inyección no se realizará hasta que haya remitido la reacción presora a la punción venosa.

Regitina® se inyectará con rapidez. La tensión arterial se medirá inmediatamente después de la inyección, cada 30 segundos durante los tres primeros minutos y a intervalos de 60 segundos durante los siete minutos siguientes.

Interpretación: existe una reacción positiva, en favor de un feocromocitoma, cuando la tensión arterial disminuya más de 35 mm Hg en la sistólica y en 25 mm Hg en la diastólica. Una respuesta positiva típica consiste en un descenso tensional de 60 mm Hg en la sistólica y de 25 mm Hg en la diastólica. El efecto máximo suele manifestarse claramente a los dos minutos de la inyección. La tensión vuelve a subir de ordinario en el plazo de 15-30 minutos, a veces también en menos tiempo, a los valores anteriores a la inyección.

Si la tensión arterial baja hasta un nivel peligroso, el enfermo será tratado como se describe en "SOBREDOSIFICACION" (ver "SOBREDOSIFICACION").

La respuesta es negativa si, después de inyectar Regitina®, la tensión arterial aumenta, permanece igual o desciende en menos de 35 mm Hg la sistólica y de 25 mm Hg la diastólica. Una respuesta negativa no excluye el diagnóstico de feocromocitoma, sobre todo en pacientes con hipertensión paroxística, que dan a menudo una respuesta falsamente negativa.

b) Prueba de Regitina® por vía intramuscular

La dosificación es de 5 mg para los adultos por vía intramuscular (I.M.). La tensión arterial se mide cada 5 minutos durante 30-45 minutos después de la inyección. La respuesta positiva se define como un descenso tensional de por lo menos 35 mm Hg en

0019



la sistólica y de 25 mm Hg en la diastólica, que se observa en el transcurso de 20 minutos después de la inyección.

*Profilaxis de necrosis cutáneas y formación de escaras a consecuencia de la administración intravenosa o la extravasación de noradrenalina*

Regitina® se inyecta por vía subcutánea (5-10 mg en 10 mL de solución salina) en el plazo de 12 horas en la zona de extravasación.

**Poblaciones especiales**

*Insuficiencia renal*

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal. Regitina® debería ser administrada con precaución en estos pacientes (ver "ADVERTENCIAS" y "PRECAUCIONES").

*Insuficiencia hepática*

No se han llevado a cabo estudios con Regitina® en pacientes con insuficiencia hepática.

*Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)*

No se han llevado a cabo estudios con Regitina® en pacientes de edad avanzada (pacientes mayores de 65 años).

*Pacientes pediátricos*

Tratamiento de crisis hipertensivas en caso de feocromocitoma Se administrarán 0,05-0,1 mg/kg/dosis por vía I.M o I.V. 1 o 2 horas antes de la cirugía, lo cual debe repetirse cada 2-4 horas de ser necesario. La dosis única máxima recomendada es 5 mg.

Prueba de Regitina® (intramuscular o intravenosa)

Se administrarán 0,05-0,1 mg/kg/dosis por vía I.M o I.V.. La dosis única máxima recomendada es 5 mg. La ejecución de la prueba y la interpretación de los resultados son iguales que para los adultos.

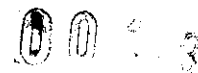
Profilaxis de necrosis cutáneas y formación de escaras a consecuencia de la administración intravenosa o la extravasación de noradrenalina

Un pequeño volumen (ej. 1 mL) de la solución diluida (5-10 mg de Regitina® en 10 mL de solución salina normal) se inyecta por vía subcutánea en el área de extravasación dentro de las 12 horas. La dosis máxima recomendada no debería exceder los 0,1-0,2 mg/kg (5 mg totales).

## CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad conocida a la fentolamina y sustancias emparentadas.
- Hipersensibilidad conocida a los sulfitos.
- Hipotensión.

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Directora Técnica - M.N. 18.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada



- Antecedentes de infarto de miocardio o infarto de miocardio en curso, insuficiencia coronaria, angina de pecho u otros signos de afección coronaria.

## ADVERTENCIAS

### Sistema cardiovascular

Al administrar Regitina® pueden aparecer taquicardia y arritmias cardíacas.

La vigilancia de la tensión arterial es necesaria para la selección correcta del paciente, la dosificación y la duración del tratamiento. Después de administrar Regitina® se han observado infarto de miocardio, espasmo cerebrovascular y oclusión cerebrovascular, generalmente en relación con una hipotensión acusada.

### Tracto gastrointestinal

Debido a su efecto estimulante sobre el tracto gastrointestinal, inclusive la secreción de jugo gástrico, Regitina® se empleará con precaución en los pacientes con gastritis y úlcera péptica.

### Insuficiencia renal

Dado que no se han realizado estudios farmacocinéticos con Regitina® en enfermos con insuficiencia renal, se administrará con cautela a tales pacientes.

### Hipersensibilidad a los sulfitos

El sulfito que contienen las ampollas de Regitina® puede causar en ocasiones reacciones de hipersensibilidad ante todo en los asmáticos, que pueden manifestarse en forma de ataque agudo de asma, shock u obnubilación de la conciencia.

### Pruebas de diagnóstico

Para el diagnóstico etiológico de la hipertensión, tanto la prueba de Regitina® como otros tests farmacológicos han sido sustituidos prácticamente, por motivos de exactitud y seguridad, por la determinación de las catecolaminas en la orina y otros métodos bioquímicos. Por esta razón, la prueba de Regitina® no es el método de elección y sólo se llevará a cabo si no se dispone de otros tests específicos.

## PRECAUCIONES

### Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad

#### *Mujeres en edad fértil*

No hay información disponible acerca de los efectos de fentolamina en mujeres en edad fértil.

#### *Embarazo*

La experiencia con Regitina® en mujeres embarazadas es muy limitada.. Se ha descrito una muerte al realizar la prueba de fentolamina para el diagnóstico de feocromocitoma durante el embarazo. Cuando se utiliza Regitina® durante el embarazo, la relación riesgo-beneficio debe ser cuidadosamente considerada y el tratamiento sólo debe utilizarse si está claramente indicado. Si bien la fentolamina no fue teratogénica en experimentos en animales, mostró embriotoxicidad en ciertas especies (ver "Datos de toxicidad preclínica").

#### *Lactancia*

Novartis Argentina S.A.

Farm. Elsa Orosa

Co-Directora Técnica - M.N. 15.575

Sta. de Asuntos Regulatorios

Asociada

0019



Se desconoce si la fentolamina pasa a la leche materna. Con medida de prevención, Regitina® debería ser evitada durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se dispone de datos de fertilidad en animales o humanos .

#### Interacciones

*Interacciones anticipadas que deben tenerse en consideración*

#### Agentes causantes de una disminución de la presión arterial

Regitina® puede reforzar el efecto hipotensivo de otros antihipertensores. El uso simultáneo de adrenalina con fentolamina puede bloquear los efectos alfa-adrenérgicos de la adrenalina, posiblemente ocasionando hipotensión severa y taquicardia. Los bloqueantes alfa-adrenérgicos como la fentolamina generalmente disminuyen, pero no revierten, la respuesta presora al metaraminol. El uso simultáneo de diazóxido con fentolamina antagoniza la inhibición de la liberación de insulina por parte del mismo. Es posible que los antipsicóticos aumenten el efecto hipotensivo de los bloqueantes alfa-adrenérgicos.

#### Agonistas beta no selectivos

Debido a que la fentolamina bloquea de los receptores alfa vasoconstrictores, el uso concomitante de agentes con propiedades agonistas beta no selectivas (ej. adrenalina, isoprenalina) puede producir una disminución aditiva de la presión arterial.

### REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas (Tabla 1) se ordenan de acuerdo a sistemas de órganos según MedDRA. Dentro de cada sistema de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

*Frecuencia estimada: muy frecuentes  $\geq 10\%$ , frecuentes  $\geq 1\%$  a  $< 10\%$ ; infrecuentes  $\geq 0,1\%$  a  $< 1\%$ ; raras  $\geq 0,01\%$  a  $< 0,1\%$ ; muy raras  $< 0,01\%$ .*

Tabla 1

#### Trastornos del sistema nervioso

*Frecuentes:* vértigo. Trastornos cardíacos

*Muy frecuentes:* taquicardia.

*Infrecuentes:* angina de pecho, arritmias.

#### Trastornos vasculares

*Muy frecuentes:* hipotensión ortostática.

*Frecuentes:* hipotensión aguda o persistente (pueden producirse infarto de miocardio, oclusión y espasmo cerebrovascular), rubor.

#### Trastornos respiratorios, torácicos o mediastínicos

*Frecuentes:* congestión nasal.

#### Trastornos gastrointestinales

*Frecuentes:* náuseas, vómitos y diarrea.

#### Trastornos generales y del sitio de administración

*Frecuentes:* astenia.



0019



**Infrecuentes:** dolor torácico.

## **SOBREDOSIFICACION**

### **Síntomas**

Los principales síntomas clínicos de una sobredosificación con Regitina® son hipotensión arterial, taquicardia refleja, estimulación cardíaca, arritmias, aumento de la capacidad venosa sistémica y posiblemente shock.

Estos efectos pueden acompañarse de cefaleas, hiperexcitabilidad, trastornos de la visión, sudores, incremento de la motilidad gástrica, vómitos, diarrea e hipoglucemia.

### **Tratamiento**

No existe un antídoto específico disponible en caso de sobredosis con fentolamina. Debería instaurarse tratamiento sintomático basado en la condición clínica de cada paciente y la evaluación del médico.

## **PRESENTACION**

Envase conteniendo 1, 10 y 50 ampollas por 1 mL, siendo los dos últimos para "Uso exclusivo de hospitales".

### **Incompatibilidades farmacéuticas**

Soluciones alcalinas.

## **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Proteger de la luz y del calor. Conservar entre 2°C-8°C.

**Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.**

**Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.**

**Es un riesgo para su salud interrumpir el tratamiento o modificar la dosis indicada por su médico sin consultarlo.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 34.241.-

Elaborado en: Nycomed Austria GmbH, St. Peter-Strasse 25; Linz - Austria

**NOVARTIS ARGENTINA S.A.**

Ramallo 1851 - C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic - Químico, Farmacéutico.

Ultima revision: CDS 16/08/2011

Novartis Argentina S.A.  
Farm. Elsa Orosa  
Co-Director Técnico - M.N. 15.575  
Gte. de Asuntos Regulatorios  
Apoderada 7 -