



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

DISPOSICIÓN Nº **0448**

BUENOS AIRES, 22 ENE 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013551-12-0 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. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SYNTOCINON / OXITOCINA, forma farmacéutica y concentración: SPRAY NASAL 40 UI, autorizado por el Certificado Nº 29.084.

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 122 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 Nº

0448

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 104 a 121, desglosando de fojas 104 a 109, para la Especialidad Medicinal denominada SYNTOCINON / OXITOCINA, forma farmacéutica y concentración: SPRAY NASAL 40 UI, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 29.084 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 Nº 1-0047-0000-013551-12-0

DISPOSICIÓN Nº

0448

nc

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

RAA
OS



Novartis

Syntocinon®
Oxitocina
Spray Nasal

Venta bajo receta

Industria Francesa

Fórmula Cualitativa

Cada ml de solución contiene:

Oxitocina..... 40 U.I.

Excipientes: (Propilparabeno, metilparabeno, fosfato de sodio, clorobutanol, ácido cítrico, cloruro de sodio, sorbitol, glicerina, agua desmineralizada)..... c.s.

Acción terapéutica

Ocitócico sintético – Galactagogo

Indicaciones

El consumo de esta medicación con fines diferentes a las indicaciones incluidas en este prospecto puede producir efectos no deseados sobre los cuales no existe suficiente información disponible acerca de la seguridad/daño.

Estimulación de la expulsión láctea y prevención de la mastitis.

Características farmacológicas/propiedades

Acción Farmacológica

La oxitocina es un nonapéptido cíclico que se obtiene por síntesis química. Esta forma sintética es idéntica a la hormona natural que se almacena en el lóbulo posterior de la hipófisis y se libera en la circulación general en respuesta a la succión del recién nacido.

La oxitocina estimula el músculo liso del útero, con mayor potencia hacia el final del embarazo, durante el parto y en el puerperio.

Aparte de provocar contracciones rítmicas del útero, la oxitocina contrae las células mioepiteliales que rodean los alveolos mamarios, ocasionando así la eyeción de leche y facilitando la lactancia o la extracción de la leche de la mama.

Los estudios in vitro indican que la exposición prolongada de la oxitocina provoca una desensibilización de los receptores de la oxitocina debido a la disminución de los lugares de fijación de la oxitocina, la desestabilización de los ARNm de los receptores de la oxitocina y la interiorización de tales receptores.

RA
CG

Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Farmacocinética

Oxitocina

0 4 4 ORIGINAL



Absorción

La oxitocina se absorbe de forma rápida y suficiente en la mucosa nasal.

La oxitocina se absorbe rápida y suficientemente bien a partir de la mucosa nasal, por lo que el efecto sobre la mama tiene lugar en menos de 5 minutos. Si se ingiere un volumen excesivo de spray nasal, la oxitocina es rápidamente inactivada en el tracto digestivo por las enzimas proteolíticas.

Distribución

El volumen de distribución estacionario determinado en 6 varones sanos a quienes se administró una inyección intravenosa es de 12,2 litros o 0,17 l/kg. La oxitocina apenas se fija a proteínas del plasma. Atraviesa la placenta en ambas direcciones y puede hallarse en pequeñas cantidades en la leche materna.

Biotransformación y metabolismo

La oxitocinasa (cistinil-aminopeptidasa) es una aminopeptidasa glucoproteínica que se sintetiza durante el embarazo, aparece en el plasma y puede degradar a la oxitocina. La sintetizan tanto la madre como el feto. El hígado y el riñón desempeñan una función importante en el metabolismo y la depuración plasmática de la oxitocina. Así pues, el hígado, el riñón y la circulación general contribuyen a la biotransformación de la oxitocina.

Eliminación

La semivida plasmática de la oxitocina varía entre 3 y 20 minutos. Los metabolitos se eliminan en la orina, mientras que menos del 1% de la oxitocina pasa inalterada a la orina. En la gestante, la tasa de depuración metabólica es de 20 ml/kg/min.

Insuficiencia Renal

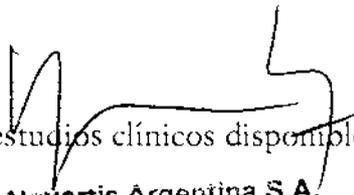
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. No obstante, habida cuenta de la eliminación y de las propiedades antidiuréticas de la oxitocina, no puede excluirse que la posible acumulación de oxitocina redunde en la acción prolongada de sus propiedades oxitócicas. Por consiguiente, se debe tener cautela a la hora de administrar oxitocina a sujetos con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en pacientes con disfunción hepática. No cabe esperar una alteración de la farmacocinética en los pacientes con disfunción hepática, pues la enzima metabolizadora (oxitocinasa) no está presente únicamente en el hígado y su concentración en la placenta aumenta considerablemente durante la gestación. Por lo tanto, en caso de disfunción hepática, es posible que la biotransformación de la oxitocina no provoque cambios considerables en la eliminación metabólica de oxitocina.

Estudios Clínicos

Syntocinon® spray nasal es un producto establecido. No hay estudios clínicos disponibles.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Datos de seguridad preclínicos

0448

ORIGINAL



Los datos preclínicos de seguridad no revelan ningún riesgo especial para los humanos como lo evidenció en los estudios de toxicidad aguda de dosis únicas, genotoxicidad y mutagenicidad.

Se observaron efectos (pérdida del feto) en un estudio preclínico solamente a exposiciones consideradas que sobrepasaban suficientemente en exceso la dosis máxima humana, indicando la poca relevancia para su uso clínico.

Mutagenicidad

Se han informado estudios *in vitro* de genotoxicidad y mutagenicidad con oxitocina. Las pruebas resultaron negativas para aberraciones cromosómicas e intercambio de cromátides hermanas en cultivo de linfocitos periféricos humanos. No se notaron cambios significativos en el índice mitótico. La oxitocina no tiene propiedades genotóxicas. No se ha determinado el poder genotóxico de oxitocina *in vivo*.

Carcinogenicidad, teratogenicidad y toxicidad reproductiva

El tratamiento de ratas con dosis de oxitocina al principio de la preñez, en dosis suficientemente mayores que la dosis máxima recomendada en humanos provocaron la pérdida del feto en un estudio, aunque su relevancia es desconocida.

Posología /Dosificación - Modo de Administración

La dosis usual es una aplicación (1 dosis graduada de 4 UI de oxitocina) administrada 2 a 5 minutos antes de dar de mamar al lactante o de sacar la leche.

Poblaciones especiales

Insuficiencia Renal:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal

Insuficiencia Hepática:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal

Pacientes Pediátricos:

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos

Pacientes Ancianos:

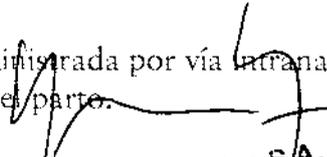
No se han realizado estudios en pacientes ancianos (65 años y mayores)

Contraindicaciones

Hipersensibilidad conocida a la oxitocina o a cualquiera de los excipientes de Syntocinon® Spray nasal.

Embarazo

Dada la variabilidad de la respuesta uterina a la oxitocina administrada por vía intranasal, Syntocinon en aerosol nasal no debe usarse en el tratamiento del parto.


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

RA
CS

Advertencias

El consumo de esta medicación con fines diferentes a las indicaciones incluidas en el prospecto puede producir efectos no deseados sobre los cuales no existe suficiente información disponible acerca de la seguridad/daño.

Como la oxitocina posee una ligera actividad antidiurética, su uso prolongado en dosis excesivas junto con grandes volúmenes de líquido, puede provocar intoxicación hídrica asociada a hiponatremia.

Precauciones

Embarazo

Como la respuesta uterina a la oxitocina administrada por vía intranasal es variable, el Syntocinon[®] spray nasal no debe ser utilizado para la asistencia en el parto.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

Las interacciones descritas a continuación han sido informadas con Syntocinon[®] solución concentrada para infusión y para inyección

Las prostaglandinas y sus análogos

Las prostaglandinas y sus análogos facilitan la contracción del miometrio por lo tanto la oxitocina puede potenciar la acción uterina de las prostaglandinas y análogos y viceversa

Anestésicos por inhalación

Anestésicos por inhalación como p.ej., (ciclopropano o halotano, sevoflurano, desflurano) tienen un efecto relajante en el útero y producen una notable inhibición del tono uterino y por lo tanto pueden disminuir el efecto uterotónico de la oxitocina.

Vasoconstrictores o Simpaticomiméticos

La oxitocina puede aumentar los efectos vasopresores de vasoconstrictores y simpaticomiméticos, incluso de los que forman parte de los anestésicos locales.

Anestesia caudal

Administrada durante el bloqueo anestésico caudal, la oxitocina puede potenciar el efecto presor de los agentes vasoconstrictores simpaticomiméticos.

Embarazo y Lactancia

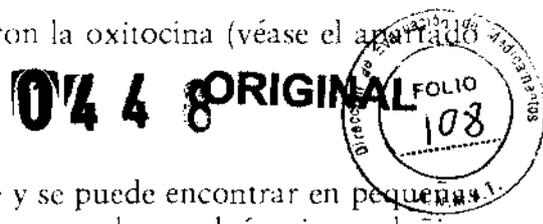
Mujeres en edad de procrear

Syntocinon[®] Spray Nasal no se aplica debido a las indicaciones para las que está prescrito.

Embarazo

Syntocinon Spray nasal está contraindicado durante el embarazo. Los resultados de los estudios preclínicos convencionales de toxicidad tras dosis únicas, genotoxicidad y mutagenia realizados con la oxitocina no han revelado peligros especiales. No se dispone de estudios convencionales

de teratogenia y de toxicidad para la función reproductora con la oxitocina (véase el apartado de datos de seguridad preclínicos).



Lactancia

La oxitocina está indicada para estimular la emisión de leche y se puede encontrar en pequeñas cantidades en la leche materna. Sin embargo no se espera que produzca algún riesgo dañino para el recién nacido debido a su rápido pasaje al tracto alimentario donde se inactiva rápidamente

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de la oxitocina en la función reproductora.

Reacciones Adversas

Debido a su efecto uterotónico, el Syntocinon® Spray nasal puede provocar contracciones uterinas dolorosas análogas a las que se presentan con la succión del lactante.

Las reacciones adversas (Tabla 1) están ordenadas bajo el título de frecuencia, las más frecuentes primero, utilizando la siguiente convención: muy comunes ($\geq 1/10$); comunes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); infrecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muy raras ($\geq 1/10.000$) incluyendo reportes aislados. Las reacciones adversas tabuladas debajo están basadas en los resultados de ensayos clínicos así como reportes post-marketing.

Las siguientes reacciones adversas han sido derivadas de reportes espontáneos de experiencias post-marketing con Syntocinon® Spray Nasal. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia confiablemente por lo tanto se categoriza como desconocida. Se listan las reacciones adversas de acuerdo a la clase de sistemas de órganos en MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente.

Tabla 1

Sistema Nervioso	
Raro	Cefalea
Gastrointestinal	
Raro	Nauseas
Piel y tejido celular subcutáneo	
Raro	Dermatitis alérgica
Sistema reproductivo y trastornos mamarios	
Infrecuente	Contracciones uterinas anormales
Desórdenes respiratorios, torácicos y del mediastino	
Desconocidos	Irritación Nasal

Sobredosificación

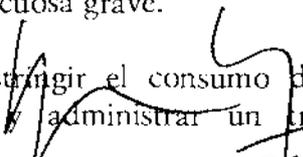
No se ha señalado ningún caso de sobredosificación aguda con el Syntocinon® Spray nasal. Caso de producirse, sería de esperar que no causara efectos nocivos, ya que la cantidad de nebulización en exceso pasaría al tracto digestivo, en donde sería sometida a una inactivación rápida.

En una paciente, el uso excesivo del Spray Nasal junto con grandes cantidades de líquido intravenoso ha sido asociado a la aparición de una intoxicación acuosa grave.

Tratamiento:

En caso de hiperhidratación hipotónica, es indispensable restringir el consumo de líquido, fomentar la diuresis, corregir el desequilibrio electrolítico y administrar un tratamiento sintomático.

RA
CS


Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gte. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano

comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2241

Hospital A. Posadas: (011) 4654-66484/658-7777



Precauciones especiales de conservación

Consérvase en refrigerador a una temperatura entre 2 y 8 ° C . Tras su apertura , el spray nasal solución debe conservarse a temperatura ambiente y utilizarse durante un máximo de un mes .

Syntocinon® spray nasal debe conservarse fuera del alcance y la vista de los niños .

Instrucciones de uso y manipulación

Una vez desprendida la tapa , el spray nasal ha de mantenerse en posición vertical contra el orificio nasal antes de accionar el dispositivo de salida . La paciente debe estar en posición sentada y previamente se le darán instrucciones de que inhale con suavidad por la nariz al mismo tiempo que acciona el dispositivo de salida .

Nota

Antes de utilizar el spray nasal por primera vez se debe cebar la bomba haciendo presión varias veces sobre el dispositivo de salida hasta que salga la solución -

Mantener fuera del alcance de los niños

Presentación

Frascos de 5 ml con válvula dosificadora.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado Nro. 29084

Elaborado en: Novartis Pharma Stein AG. Stein, Suiza.

Delpharm Huningue SAS-Huningue, Francia.

Importado por:

NOVARTIS ARGENTINA S.A.

Ramallo 1851 - C1429DUC Capital Federal

Buenos Aires - Argentina

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

CDS: 04-05-2012



Novartis Argentina S.A.
Farm. Sergio Imirtzian
Gts. de Asuntos Regulatorios
Codirector Técnico - M.N. 11521
Apoderado