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

DISPOSICIÓN N° 4155

BUENOS AIRES, 19 JUL 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-008731-12-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto CAFERGOT / TARTRATO DE ERGOTAMINA - CAFEÍNA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 1,0 mg – 100,0 mg, autorizado por el Certificado N° 24.544.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 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 N° 425/10.

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

DISPOSICIÓN N° 4155

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 10 a 33, desglosando de fojas 10 a 17, para la Especialidad Medicinal denominada CAFERGOT / TARTRATO DE ERGOTAMINA – CAFEÍNA, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, 1,0 mg – 100,0 mg, propiedad de la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 24.544 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 1-0047-0000-008731-12-2

DISPOSICIÓN Nº 4155

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

nc

4155
ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO DE ENVASE POR TRIPLICADO
Novartis

CAFERGOT®
TARTRATO DE ERGOTAMINA
CAFEINA
Comprimidos
Venta bajo receta — Industria Argentina

## FORMULA

Cada comprimido contiene:
Tartrato de ergotamina ..... 1,0 mg
Cafeína ..... 100,0 mg
Excipientes: ácido tartárico, estearato de magnesio, talco, almidón de maíz, celulosa microcristalina, óxido de hierro amarillo ..... c.s.

## ACCION TERAPEUTICA

Antimigrañoso. Código ATC: N02C A52.

## INDICACIONES

Tratamiento de los ataques agudos de migraña con y sin aura, cuando no han respondido a los analgésicos simples.

## CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

### Acción Farmacológica

La ergotamina aborta los ataques de migraña con aura o sin ella por medio de su acción vasotónica específica sobre las arterias distendidas extracraneales. La ergotamina puede provocar vasoconstricción mediante la estimulación de los receptores 5-HT y α-adrenérgicos. Presenta una afinidad de moderada a elevada por diversos subtipos de receptores de la serotonina, no obstante, su efecto beneficioso en la migraña se asocia principalmente a las propiedades agonistas que ejerce sobre los receptores de los subtipos $5HT_{1B}$ y $5HT_{ID}$.

La cafeína acelera y aumenta la absorción entérica de la ergotamina. También ejerce su actividad analgésica a través del bloqueo de la acción pronociceptiva periférica de la adenosina y la activación de las vías noradrenérgicas centrales que constituyen un sistema endógeno de supresión del dolor.

### Farmacocinética

*Ergotamina*

Absorción

Los estudios con ergotamina marcada con tritio indican que 62% de la dosis oral se absorbe en el tracto gastrointestinal. Los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 2 h aprox. después de la ingestión. En términos de fármaco inalterado, su biodisponibilidad absoluta es de alrededor del 2% cuando se administra por vía oral. Se ha sugerido que los efectos terapéuticos del fármaco se deben en parte a los metabolitos activos.

Distribución

La unión de la ergotamina a proteínas es del 98%.

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Biotransformación/Metabolismo
La ergotamina se metaboliza ampliamente en el hígado y es un sustrato del sistema enzimático CYP3A4.
Eliminación
El fármaco original y los metabolitos se excretan principalmente con la bilis. Su eliminación del plasma es bifásica, con una vida media α y β de 2,7 y 21 hs respectivamente.

*Cafeína*
Absorción
Tras la administración oral la cafeína se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal y alcanza su concentración plasmática máxima en el plazo de 15-120 minutos.
Distribución
La unión de la cafeína a proteínas plasmáticas es del 35%. La cafeína se distribuye de forma relativamente uniforme en todos los tejidos del cuerpo, así como en el líquido cefalorraquídeo, la leche materna y el semen. El volumen de distribución aparente es de 0,7 L/kg. La cafeína atraviesa la barrera placentaria.
Biotransformación/Metabolismo

El CYP1A2 metaboliza ampliamente la cafeína convirtiéndola en paraxantina. La paraxantina se convierte seguidamente por desmetilación e hidroxilación en derivados como el uracilo y el ácido úrico. La **vida media de eliminación plasmática es de 3,5 h aproximadamente.**

Eliminación
Los metabolitos se excretan principalmente con la orina. El consumo de tabaco aumenta la depuración de la cafeína.

Estudios clínicos

Cafergot® es un producto establecido.

**Datos de toxicidad preclínica**

*Mutagenicidad*

No se han realizado estudios de mutagenicidad con asociaciones de ergotamina y cafeína. Los modelos *in vivo* no han evidenciado actividad mutagénica alguna por parte de la ergotamina y, por consiguiente, se considera que esta sustancia está desprovista de poder genotóxico. La información general procedente de varios estudios de toxicidad genética indica que la cafeína carece de poder genotóxico en las exposiciones de interés para el ser humano.

*Carcinogenicidad*

No se dispone de estudios en los que se haya evaluado el poder cancerígeno de la ergotamina o de la asociación de ergotamina y cafeína. Los estudios efectuados en roedores no han revelado ninguna actividad cancerígena de la cafeína.

*Toxicidad en la reproducción*

La asociación de ergotamina y cafeína (1:100) administrada por vía oral a ratas y conejas preñadas no ha arrojado indicios de poder teratógeno. La administración de dosis elevadas de ergotamina por vía oral a animales laboratorio produjo toxicidad del desarrollo (p. ej., menor peso fetal, retraso de la osificación del esqueleto o aumento de la mortalidad prenatal). Ello se ha atribuido a la disminución del flujo sanguíneo útero-placentario como resultado de la

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.57:
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

prolongada vasoconstricción de los vasos uterinos o del mayor tono miometrial inducido por la ergotamina. Los estudios en animales indican que la cafeína puede ser teratógena únicamente en dosis muy elevadas.

## POSOLOGIA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

### Posología

*Población destinataria general*

Cafergot® debe administrarse cuando se presenten los primeros síntomas de un ataque.

Si se requiere medicación antimigrañosa suplementaria, debe evitarse el uso de cualquier producto que contenga ergotamina, dihidroergotamia o sumatriptan u otros agonistas de los receptores de $5HT_1$ (receptores tipo 1 de la serotonina) (Ver "CONTRAINDICACIONES").

*Adultos*

Cuando Cafergot® se usa por primera vez, se recomienda una dosis inicial de 2 comprimidos de Cafergot® por vía oral. Si dentro de la media hora no se produce alivio, deberá administrarse otro comprimido, lo cual puede repetirse cada media hora, pero no deberá excederse la dosis máxima diaria indicada a continuación.

Para los ataques subsiguientes, puede aumentarse la dosis inicial a 3 comprimidos, según la dosis total requerida en ataques anteriores. Si el dolor persiste, pueden administrarse dosis adicionales de 1 comprimido cada media hora hasta alcanzar la dosis máxima, como se menciona debajo.

*Dosis máxima por ataque o por día*

6 mg de tartrato de ergotamina = 6 comprimidos.

*Dosis máxima semanal*

10 mg de tartrato de ergotamina = 10 comprimidos.

### Poblaciones especiales

*Insuficiencia renal*

Cafergot® está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (ver "CONTRAINDICACIONES").

*Insuficiencia hepática*

Los pacientes con insuficiencia hepática entre leve y moderada deben ser monitoreados adecuadamente (ver "PRECAUCIONES"). Cafergot® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver "CONTRAINDICACIONES").

*Pacientes pediátricos*

La seguridad y la eficacia del medicamento no han sido establecidas en pacientes pediátricos.

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

No se han llevado a cabo estudios en esta población de pacientes.

## CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los alcaloides del ergot (cornezuelo de centeno), cafeína o cualquier otro componente que contengan las formulaciones (ver "FORMULA").

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

Embarazo y lactancia materna (ver "Mujeres en edad fértil, embarazo, lactancia y fertilidad").

Deterioro de la circulación periférica, vasculopatía obstructiva, cardiopatía coronaria, hipertensión no controlada adecuadamente, sepsis, shock.

Insuficiencia renal severa.

Insuficiencia hepática severa.

Arteritis temporal.

Migraña hemipléjica o basilar.

Tratamiento concomitante con antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa del HIV, antimicóticos azólicos (ver "Interacciones").

Tratamiento concomitante con agentes vasoconstrictores (incluyendo los alcaloides del ergot, sumatriptan y otros agonistas de los receptores de la $5HT_1$) (ver "Interacciones").

## ADVERTENCIAS

### Administración

Cafergot® sólo está indicado para el tratamiento de los ataques agudos de migraña y no para prevenirlos.

Deberá informarse a los pacientes tratados con Cafergot® acerca de las dosis máximas permitidas y de los primeros síntomas de sobredosis: hipoestesia, parestesia (por ej. entumecimiento, sensación de hormigueo) en los dedos de las manos y de los pies, náuseas y vómitos no causados por la migraña, y síntomas de isquemia de miocardio (por ej. dolor precordial). Si aparecen síntomas como sensación de hormigueo en los dedos de las manos o los pies, se deberá interrumpir la administración del fármaco de inmediato y consultar al médico.

### Uso excesivo o prolongado

Debe evitarse el uso continuo diario de Cafergot® o su uso en dosis superiores a las recomendadas debido a que éstas pueden causar vasoespasmo.

Si contrariamente a las recomendaciones (ver "ADVERTENCIAS") los medicamentos que contienen ergotamina, incluido Cafergot®, se utilizan excesivamente durante años, pueden causar cambios fibróticos, en particular de la pleura y del retroperitoneo. Se han observado casos aislados de cambios fibróticos de las válvulas cardíacas.

### Cardiovascular

Debido a sus propiedades vasoconstrictoras, la ergotamina puede causar isquemia miocárdica o, en casos raros, infarto, aún en pacientes sin antecedentes conocidos de enfermedad coronaria.

### Cefaleas inducidas por la medicación

Se ha informado la aparición de cefaleas inducidas por la medicación durante el tratamiento prolongado e ininterrumpido con Cafergot®.

### Trastornos visuales

Se han reportado casos de pérdida súbita y transitoria de la vista durante el uso post-comercialización del producto. Este evento adverso puede estar relacionado con el vasoespasmo y los episodios isquémicos. Los pacientes deben suspender el uso de Cafergot® de inmediato si padecen trastornos visuales y buscar ayuda médica de forma oportuna.

## PRECAUCIONES

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

**Insuficiencia hepática**

Los pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, en especial los pacientes con colestasis, deberán ser controlados apropiadamente.

**Interacciones**

*Interacciones previstas que justifican la contraindicación*

Inhibidores potentes del CYP3A4

Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) como los antibióticos macrólidos (por ej. troleandomicina, eritromicina, claritromicina), inhibidores de la proteasa o de la transcriptasa inversa del HIV (por ej. ritonavir, indinavir, nelfinavir, delavirdina) o antimicóticos azólicos (por ej. ketoconazol, itraconazol, voriconazol) y Cafergot® (ver "CONTRAINDICACIONES"), debido a que puede provocar una mayor exposición a la toxicidad de la ergotamina y del ergot (vasoespasmo e isquemia de las extremidades y otros tejidos).

Vasoconstrictores

Se debe evitar el uso simultáneo de agentes vasoconstrictores, incluidos los preparados que contienen alcaloides del ergot, sumatriptán y otros agonistas de los receptores de la $5HT_1$, nicotina (por ej. tabaquismo intenso) y simpaticomiméticos, debido a que puede provocar mayor constricción (ver "CONTRAINDICACIONES").

*Interacciones observadas por las que no se recomienda el uso concomitante*

Cualquier posible aumento de la concentración plasmática de cafeína debido a una interacción con otro(s) medicamento(s) puede aumentar la absorción de ergotamina.

La cafeína es metabolizada extensamente por el CYP1A2, y los fármacos que potencian o reducen la actividad de dicha enzima pueden modular la depuración metabólica de la cafeína.

Las fluoroquinolonas, mexiletina, fluvoxamina y los anticonceptivos orales pueden aumentar la exposición plasmática de la cafeína.

Las interacciones de la cafeína con simpaticomiméticos pueden elevar la presión arterial.

*Interacciones observadas que se deben tomar en consideración*

Betabloqueantes

Se informaron algunos casos de reacciones vasoespásticas en pacientes tratados concomitantemente con preparados que contienen ergotamina y propranolol.

*Interacciones previstas que se deben tomar en consideración*

Inhibidores débiles o moderados del CYP3A4

Los inhibidores moderados o débiles del CYP3A4, como cimetidina, clotrimazol, fluconazol, el jugo de pomelo, quinupristina/dalfopristina y zileuton también pueden aumentar la exposición a ergotamina y es necesario tener precaución con su uso simultáneo.

Inhibidores de la recaptación de serotonina

El uso simultáneo de ergotamina con inhibidores de la recaptación de serotonina (como

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

A.N.M.A.T. FOLIO 45 MESA DE ENTRADAS

amitriptilina), incluidos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o ISRS (como sertralina), puede provocar un síndrome serotoninérgico y debe utilizarse con precaución.

Inductores del CYP3A4

Los inductores del CYP3A4 (como nevirapina o rifampicina) pueden reducir la actividad farmacológica de la ergotamina.

*Ausencia de interacción*

No se conocen interacciones farmacocinéticas que involucren a otras isoenzimas del citocromo P450.

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

*Mujeres en edad fértil*

Las mujeres que tengan planificado quedar embarazadas no deben tomar Cafergot®. Cuando se confirme el embarazo en una mujer que use Cafergot®, el tratamiento debe interrumpirse de inmediato (ver "Embarazo", "CONTRAINDICACIONES" y "Datos de toxicidad preclínica").

*Embarazo*

El uso de Cafergot® está contraindicado durante el embarazo debido a que la ergotamina tiene efectos oxitócicos y vasoconstrictores sobre la placenta y el cordón umbilical.

En un estudio de la función reproductora y otro estudio peri-/post-natal realizado en ratas hembras se observó un aumento de la mortinatalidad y/o de la mortalidad peri/post-natal tras la administración de ergotamina/cafeína por vía oral (1:100). En dosis orales elevadas, la ergotamina induce un retraso del desarrollo fetal en los animales de laboratorio, lo cual se ha atribuido a la reducción del flujo sanguíneo útero-placentario (ver "Datos de toxicidad preclínica").

*Lactancia*

Cafergot® está contraindicado durante la lactancia. La ergotamina se excreta en la leche materna y puede causar síntomas de vómitos, diarrea, pulso débil y presión arterial inestable en lactantes. La cafeína también es excretada en la leche materna.

*Fertilidad*

No se ha observado una alteración de la fertilidad en las ratas machos que recibieron simultáneamente ergotamina y cafeína por vía oral (1:100), (ver "Datos de toxicidad preclínica").

**Conducción de vehículos y utilización de maquinarias**

Los pacientes no deben conducir vehículos ni utilizar maquinarias si padecen trastornos visuales.

**REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas (Tabla 1) derivan tanto de los ensayos clínicos como de notificaciones espontáneas de casos post-comercialización y de los casos publicados en la literatura específica con relación a Cafergot® desde la comercialización del producto. Como las reacciones registradas desde la comercialización del producto las comunica de forma voluntaria una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia,

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

de modo que ésta se considera "desconocida". Las reacciones adversas se enumeran según la clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

**Tabla 1 Reacciones adversas (descriptas en los ensayos clínicos o durante el uso comercial del producto)**

| | |
|---|---|
| **Trastornos del sistema inmunitario** | |
| Rara | Hipersensibilidad[1] |
| **Trastornos del sistema nervioso** | |
| Frecuente | Mareos. |
| Poco frecuente | Parestesias (es decir, hormigueo), hipoestesia (es decir, adormecimiento). |
| Frecuencia desconocida | Somnolencia, cefaleas inducidas por la medicación** |
| **Trastornos oculares** | |
| Frecuencia desconocida | Trastonos visuales |
| **Trastornos del oído y del laberinto** | |
| Rara | Vértigo |
| **Trastornos cardíacos** | |
| Poco frecuente | Cianosis |
| Rara | Bradicardia, taquicardia |
| Muy rara | Isquemia miocárdica, infarto de miocardio |
| Frecuencia desconocida | Fibrosis endocárdica* |
| **Trastornos vasculares** | |
| Poco frecuente | Vasoconstricción periférica |
| Rara | Presión arterial aumentada |
| Muy rara | Gangrena |
| **Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino** | |
| Rara | Disnea |
| Frecuencia desconocida | Fibrosis pleural* |
| **Trastornos gastrointestinales** | |
| Frecuente | Náuseas y vómitos (no relacionados con la migraña), dolor abdominal |
| Poco frecuente | Diarrea |
| Frecuencia desconocida | Fibrosis retroperitoneal*. |
| **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** | |
| Rara | Exantema, edema facial, urticaria |
| **Trastornos osteomusculares y del tejido conectivo** | |
| Poco frecuente | Dolor en las extremidades |
| Rara | Mialgia |
| **Trastornos generales y afecciones en el sitio de la administración** | |
| Poco frecuente | Debilidad en las extremidades |
| **Exámenes complementarios** | |
| Rara | Ausencia de pulso |
| **Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de los procedimientos** | |
| Rara | Ergotismo[2] |

[1] Reacciones de hipersensibilidad como erupción cutánea, urticaria y disnea

[2] Se define ergotismo como una vasoconstricción arterial intensa, que produce signos y síntomas de isquemia vascular de las extremidades y otros tejidos (como vasoespasmo cerebral o renal).

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada

*Si las drogas que contienen ergotamina son usadas en forma excesiva a lo largo de años, pueden inducir cambios fibróticos, en especial de la pleura y retroperitoneo. Se han reportado también, raramente, cambios fibróticos de las válvulas cardíacas (Ver "ADVERTENCIAS").
**Se ha reportado la aparición de cefaleas inducidas por drogas durante el tratamiento prolongado e ininterrumpido con Cafergot® (Ver "ADVERTENCIAS").

## SOBREDOSIFICACION

**Síntomas:** náuseas, vómitos, somnolencia; confusión, taquicardia, mareos; entumecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades debidos a isquemia; depresión respiratoria, hipotensión, convulsiones, shock y coma; síntomas y complicaciones del ergotismo.
Ergotismo se define como una vasoconstricción arterial intensa que produce signos y síntomas de isquemia vascular de las extremidades como adormecimiento, hormigueo y dolor en las extremidades, cianosis, ausencia de pulso, y si se permite que la condición progrese sin tratamiento puede ocurrir gangrena. Más aún, el ergotismo puede además comprender signos y síntomas de isquemia vascular de otros tejidos tales como vasoespasmo renal o cerebral. La mayoría de los casos de ergotismo se asocian con intoxicación crónica y/o sobredosis.

**Tratamiento:** se recomienda el uso de carbón activado. En el caso de una ingesta oral muy reciente, puede considerarse el lavado gástrico.

El tratamiento deberá ser sintomático. En el caso de reacciones vasoespásticas severas, se recomienda la administración intravenosa de un vasodilatador periférico como nitroprusiato, fentolamina o dihidralazina, la aplicación local de calor en la zona afectada y el cuidado de una enfermera para prevenir daño tisular. En el caso de constricción coronaria, deberá iniciarse de inmediato el tratamiento apropiado, por ej. nitroglicerina.

***Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:***
***Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/2247***
***Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777***

## PRESENTACIONES

Envases con 20 y 100 comprimidos para Público.
Envases con 500 comprimidos para Uso Exclusivo de Hospitales.

## CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

Proteger de la luz. Conservar a menos de 25°C.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 24.544

® Marca Registrada

Elaborado en Av. Gral. Juan G. Lemos 2809 -Villa de Mayo - Buenos Aires, Argentina.

**Novartis Argentina S.A.**
Ramallo 1851 – C1429DUC – Buenos Aires, Argentina.
Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico.

CDS 28/11/2011

Novartis Argentina S.A.
Farm. Elsa Orosa
Co-Directora Técnica - M.N. 15.575
Gte. de Asuntos Regulatorios
Apoderada