



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **4 2 6 4**

BUENOS AIRES, 22 JUN 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006328-11-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., solicita la aprobación de nuevos proyectos prospectos para el producto MICRANIL / SUMATRIPTAN (COMO SUCCINATO), Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 100mg, autorizado por el Certificado N° 41.020.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nros.: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 58 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.



DISPOSICIÓN N° 4 2 6 4

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

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

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MEDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 8 a 31, para la Especialidad Medicinal denominada MICRANIL / SUMATRIPTAN (COMO SUCCINATO), propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.I.C.F., anulando los anteriores.

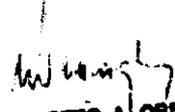
ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 41.020, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente N° 1-0047-0000-006328-11-7

DISPOSICION N° 4 2 6 4

js


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



PROYECTO DE PROSPECTO

MICRANIL SUMATRIPTAN Comprimidos recubiertos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Sumatriptán (como succinato) 100 mg.

Excipientes: lactosa monohidrato 69,8 mg, celulosa microcristalina 101 68,0 mg, croscarmelosa sódica 10,0 mg, polivinilpirrolidona (PVP K30) 10,0 mg, estearato de magnesio 2,2 mg, hidroxipropilmetilcelulosa 0,224 mg, dietilftalato 0,016 mg, polietilenglicol 6000 0,062 mg, sacarina sódica 0,005 mg, ciclamato de sodio 0,002 mg, cloruro de metileno 5,43 mg, dióxido de titanio 1,9 mg.

Acción terapéutica

Antimigrañoso.

Código ATC: N02CC01.

Indicaciones

MICRANIL esta indicado en el alivio del ataque agudo de la migraña con aura o sin aura. MICRANIL solamente debe ser usado en el diagnóstico claro de migraña.

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Sumatriptán ha demostrado ser un agonista específico y selectivo de los receptores 5-hidroxitriptamina (5HT_{1D}), sin tener efecto sobre los otros subtipos de receptores 5HT (5HT₂ – 5HT₇). Los receptores 5HT_{1D} vasculares se encuentran predominantemente en los vasos sanguíneos craneales y median la vasoconstricción. En animales, sumatriptán causa vasoconstricción selectiva de la circulación de la arteria carótida sin alterar el flujo sanguíneo cerebral. La circulación arterial carotídea proporciona sangre a los tejidos extra e intracraneales tales como las meninges y se cree que la dilatación y/o formación de edema en estos vasos constituye el mecanismo subyacente de la migraña en el hombre. Además, evidencias en estudios con animales sugieren que sumatriptán inhibe la función del nervio trigémino. Ambas acciones (vasoconstricción craneal e inhibición de la función del nervio trigémino) pueden contribuir a la acción antimigrañosa del sumatriptán en humanos.

Sumatriptán resulta efectivo en el tratamiento de la migraña asociada a la menstruación, es decir, la migraña sin aura que se produce entre 3 días antes y hasta 5 días después del inicio de la menstruación. En presencia de un ataque, sumatriptán debe tomarse tan pronto como sea posible.

La respuesta clínica se inicia aproximadamente 30 minutos después de una dosis de 100 mg por vía oral.

A pesar que la dosis recomendada de sumatriptán por vía oral es de 50 mg, los ataques de migraña varían en su severidad tanto en el mismo paciente como entre pacientes. En los ensayos clínicos,

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Garrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



dosis de 25 - 100 mg han demostrado mayor eficacia que el placebo pero, en términos de significación estadística, la eficacia de 25 mg es significativamente menor que la de 50 y 100 mg. Un número de ensayos clínicos controlados con grupos placebo evaluaron la seguridad y eficacia del sumatriptán vía oral en aproximadamente 600 adolescentes con migraña entre 12 y 17 años. Estos estudios no han demostrado diferencias relevantes en el alivio de la cefalea a las 2 horas entre el placebo y diferentes dosis de sumatriptán. El perfil de efectos indeseados de sumatriptán por vía oral en adolescentes de 12 a 17 años fue similar al reportado en estudios realizados en la población adulta.

Farmacocinética

Absorción

Después de la administración oral, sumatriptán es rápidamente absorbido y se alcanza un 70 % de la concentración máxima después de 45 minutos. La concentración plasmática máxima media después de una dosis de 100 mg es de 54 ng/ml. La biodisponibilidad absoluta media después de la administración oral es de un 14%, en parte debido al metabolismo presistémico y en parte debido a la absorción incompleta.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas es baja (14 - 21 %) y el volumen de distribución medio es de 170 litros.

Metabolismo

El clearance plasmático total medio es de aproximadamente 1160 ml/min y el clearance renal medio es de aproximadamente 260 ml/min. El clearance no renal constituye el 80% del clearance total. Sumatriptán es eliminado principalmente mediante el metabolismo oxidativo mediado por la monoaminoxidasa A.

Eliminación

La vida media de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

El principal metabolito, el ácido indolacético análogo de sumatriptán, se excreta principalmente en la orina como ácido libre y glucurónido conjugado. Carece de actividad 5HT₁ o 5HT₂ conocida. No se han identificado metabolitos secundarios. Los ataques de migraña no parecen tener un efecto significativo en la farmacocinética de sumatriptán administrado oralmente.

Características en grupos especiales de pacientes

En estudios pilotos entre voluntarios sanos ancianos y jóvenes, no se han encontrado diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos.

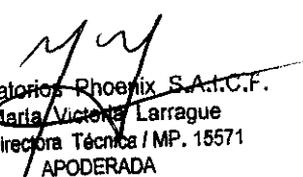
Posología y modo de administración

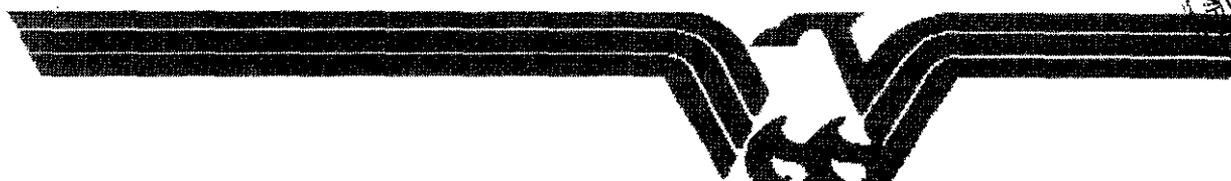
Adultos

MICRANIL es indicado en el tratamiento agudo de la migraña. Sumatriptán no se debe utilizar profilácticamente.

Se aconseja tomar MICRANIL tan pronto como sea posible luego del inicio del episodio de migraña, sin embargo sumatriptán es igualmente efectivo cuando se administra en cualquier estadio del ataque.

La dosis de MICRANIL es de un comprimido recubierto por día.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
Maria Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

La dosis oral recomendada de Sumatriptan es de 50 mg. Algunos pacientes requieren 100 mg. Si el paciente respondió a la primera dosis pero los síntomas recurrieron, una segunda dosis debe ser administrada en las siguientes 24 horas, siempre y cuando haya transcurrido como mínimo un intervalo de 2 horas entre las dosis y no se tomen más de 300 mg durante este periodo.

Si el paciente no responde a la primera dosis de MICRANIL, no debe tomarse otra dosis para el mismo ataque. MICRANIL puede utilizarse para tratar ataques posteriores.

Sumatriptán está recomendado como monoterapia para el tratamiento agudo de la migraña y no se debe administrar concomitantemente con ergotamina o derivados de ergotamina (incluyendo metisergida).

Si un paciente falla en responder a una dosis de MICRANIL no hay motivo, ya sea por razones teóricas o por la limitada experiencia clínica, de no administrar productos que contengan aspirina o antiinflamatorios no esteroides para el tratamiento de futuros episodios.

Los comprimidos deben ser ingeridos enteros con agua.

Niños (menores de 12 años de edad)

MICRANIL no está recomendado para uso en niños menores de 12 años debido a que los comprimidos recubiertos de sumatriptán no han sido estudiados en niños.

Adolescentes (12 a 17 años de edad)

En los estudios clínicos realizados en este grupo de edad, la eficacia de MICRANIL no se ha podido demostrar. Por lo tanto, no está recomendado para uso en adolescentes.

Ancianos

La experiencia de uso de MICRANIL en pacientes mayores de 65 años es limitada. La farmacocinética no difiere significativamente de la población joven pero hasta que se disponga de más datos clínicos, el uso de MICRANIL en pacientes mayores de 65 años no está recomendado.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

Sumatriptán no deberá administrarse a pacientes que han tenido un infarto de miocardio o padezcan una enfermedad coronaria isquémica, vasoespasmos de la arteria coronaria (angina variante de Prinzmetal) o enfermedad vascular periférica o a pacientes con signos y síntomas característicos de enfermedad coronaria isquémica.

Sumatriptán no debe administrarse a pacientes con un historial de accidente cerebrovascular (ACV) o ataque isquémico transitorio (AIT).

Sumatriptán no debe administrarse a pacientes con alteraciones hepáticas graves.

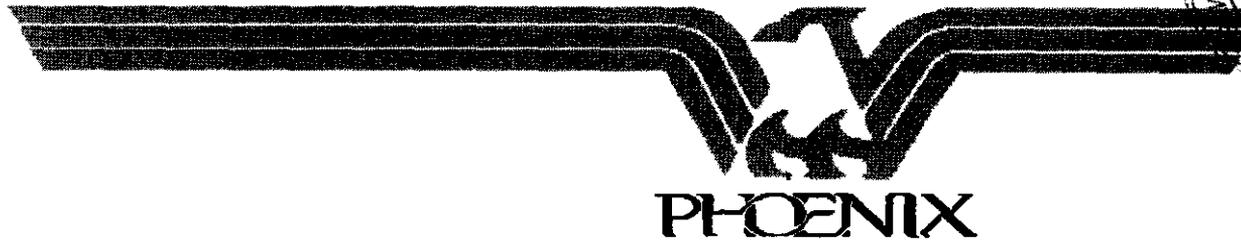
El uso de sumatriptán está contraindicado en pacientes con hipertensión moderada o grave e hipertensión leve no controlada.

La administración concomitante de ergotamina o derivados de la ergotamina (incluyendo metisergida) o cualquier agonista de los receptores triptano/5HT₁ con sumatriptán está contraindicada.

Esta contraindicada la administración concomitante de sumatriptán con inhibidores de la monoaminoxidasa.

Sumatriptán no deberá utilizarse en las dos semanas siguientes a la suspensión del tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa.


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Varrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Advertencias

Sumatriptán sólo deberá usarse cuando se disponga de un diagnóstico claro de migraña. Sumatriptán no está indicado para el uso en la migraña hemipléjica, basilar u oftalmopléjica. Las dosis recomendadas de Sumatriptán no deben ser excedidas. Como con otras terapias de migraña, antes del tratamiento de las cefaleas en pacientes que no han sido diagnosticados previamente como migrañosos, y en los migrañosos que presentan síntomas atípicos, se deberá excluir cuidadosamente otras enfermedades neurológicas potencialmente graves. Deberá tenerse en cuenta que los pacientes con migraña pueden tener cierto riesgo de sufrir algunos eventos cerebrovasculares (ejemplo: ACV, AIT).

Después de la administración, sumatriptán puede estar asociado con síntomas transitorios que incluyen dolor torácico y sensación de opresión, que pueden ser intensos e involucrar a la garganta. Si se considera que cualquiera de estos síntomas son indicativos de enfermedad isquémica cardíaca, no deberán administrarse más dosis de sumatriptán y deberá realizarse una evaluación apropiada.

Sumatriptán no debe prescribirse a pacientes con factores de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca, incluyendo aquellos que son fumadores empedernidos o los que usan terapias de sustitución de la nicotina, sin una evaluación cardiovascular previa. Deberá prestarse especial atención a las mujeres posmenopáusicas y a los hombres de más de 40 años de edad con estos factores de riesgo. Sin embargo, estas evaluaciones puede que no identifiquen a todos los pacientes que tienen una enfermedad cardíaca y, en muy raros casos, han ocurrido eventos cardíacos graves en pacientes sin enfermedad cardiovascular subyacente.

Precauciones

Sumatriptán debe ser administrado con precaución en pacientes con hipertensión controlada ya que se han observado aumentos transitorios de la presión arterial y en la resistencia vascular periférica en una pequeña proporción de pacientes.

Raramente se han descrito reportes poscomercialización de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo alteración del estado mental, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) después del uso de un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) y sumatriptán. El síndrome serotoninérgico ha sido reportado después del tratamiento concomitante con triptano e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRNSs).

Si se justifica clínicamente el tratamiento concomitante de sumatriptán y un ISRS/IRNS, se aconseja mantener al paciente bajo observación.

Sumatriptán debe ser administrado con precaución a pacientes con enfermedades que puedan alterar la absorción, el metabolismo o la excreción del fármaco, por ejemplo con insuficiencia hepática o renal. Una dosis de 50 mg debe ser considerada en pacientes con deterioro hepático.

Sumatriptán debe ser usado con precaución en pacientes con historial de convulsiones u otros factores de riesgo que disminuyan el umbral convulsivo, ya que se han reportado cuadros de convulsiones asociados a sumatriptán.

Los pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas pueden experimentar una reacción alérgica tras la administración de sumatriptán. Las reacciones pueden variar desde hipersensibilidad cutánea hasta anafilaxia. La evidencia de sensibilidad cruzada es limitada, sin embargo, se debe tener precaución antes de administrar sumatriptán a estos pacientes.

Los efectos indeseados pueden ser más frecuentes durante el uso concomitante de triptanos y preparaciones a base de hierbas que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*).


Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Carrague
Co-Directora Técnica MP. 15571
APODERADA



El uso prolongado de algún tipo de analgésico en las cefaleas puede hacer que estas empeoren. Si esta situación es experimentada o sospechada, se debe consultar al médico y el tratamiento debe ser discontinuado. Se debe sospechar diagnóstico de cefalea por uso excesivo de medicación en pacientes que presentan frecuentemente o diariamente cefaleas, a pesar del uso regular de medicamentos para el dolor de cabeza.

En pacientes con raros problemas hereditarios como intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa - Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento ya que este contiene lactosa.

Interacciones medicamentosas

Estudios en individuos sanos demuestran que no hay interacciones en el uso de sumatriptán con propranolol, flunarizina, pizotifeno o alcohol.

Existe limitada información en la interacción de preparados que contienen ergotamina y otros agonistas de los receptores triptanos/5HT₁. El riesgo aumentado de vasoespasmos coronarios es una posibilidad teórica por lo tanto la administración concomitante esta contraindicada.

El periodo de tiempo que debe transcurrir entre el uso de sumatriptán con preparaciones que contengan ergotamina u otros agonistas de los receptores de triptanos/5HT₁ es desconocida. Esto depende de la dosis y el tipo de producto usado. Los efectos pueden ser aditivos. Se aconseja esperar por lo menos 24 horas luego de la utilización de preparaciones que contengan ergotamina u otros agonistas de los receptores de triptano/5HT₁ y la administración de sumatriptán. Por el contrario se aconseja esperar por lo menos 6 horas después del uso de sumatriptán antes de administrar productos que contengan ergotamina u otros agonistas de los receptores de triptano/5HT₁.

Pueden ocurrir interacciones entre el sumatriptán y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) por lo que su administración concomitante esta contraindicada.

Se han reportado poscomercialización raras descripciones de pacientes con síndrome serotoninérgico (incluyendo estado mental alterado, inestabilidad autonómica y anomalías neuromusculares) luego del uso de ISRSs y sumatriptán. El síndrome serotoninérgico también ha sido reportado en el tratamiento concomitante de triptanos con IRNSs.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinarias

No se han realizado estudios sobre los efectos en la capacidad para conducir y operar maquinarias. Puede manifestarse somnolencia como resultado de la migraña o de su tratamiento con sumatriptán. Esto puede influir en la capacidad para conducir y operar maquinarias.

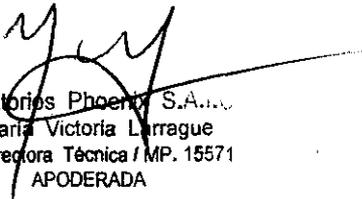
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad

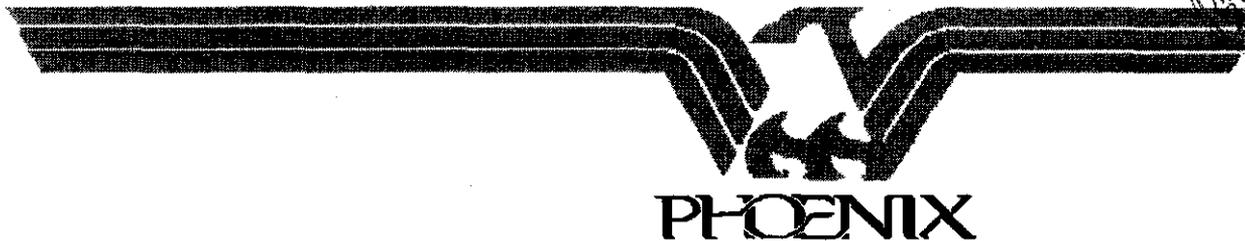
Sumatriptán carece de actividad genotóxica y carcinogénica en los sistemas *in vitro* y en los estudios con animales.

En un estudio de fertilidad en ratas, se observó una asociación en la reducción de los éxitos de inseminación con dosis orales de sumatriptán donde los niveles plasmáticos son aproximadamente 200 veces superiores a las observadas en el hombre después de una dosis de 100 mg.

Estos efectos no ocurren durante los estudios de administración por vía subcutánea donde los niveles plasmáticos máximos alcanzados son 150 veces más que los niveles de la vía oral.

En conejos se observó embrio-lethalidad, sin defectos teratogénicos marcados. Se desconoce su relevancia en humanos.


Laboratorios Phoenix S.A. de C.V.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Efectos teratogénicos

La evaluación de estudios experimentales en animales no indica efectos teratogénicos directos o efectos perjudiciales en el desarrollo peri y posnatal. Sin embargo, la viabilidad embrionario-fetal puede estar afectada en conejos. La administración de sumatriptán debe ser considerada solamente si el beneficio esperado para la madre es mayor a cualquier posible riesgo para el feto.

Embarazo

Se disponen de datos poscomercialización del uso de sumatriptán durante el primer trimestre de embarazo en más de 1000 mujeres. A pesar que el contenido de esta información es insuficiente para llegar a conclusiones definitivas, no apuntan a incrementar el riesgo de defectos congénitos. La experiencia del uso de sumatriptán en el segundo y tercer trimestre es limitada.

Lactancia

Se ha demostrado que tras la administración subcutánea, sumatriptán se secreta en la leche materna. La exposición en lactantes puede ser minimizada evitando la lactancia materna por 12 horas después del tratamiento, durante este tiempo la leche materna extraída debe ser descartada.

Reacciones adversas

Los eventos adversos se describen a continuación según la clasificación órgano/sistema y frecuencia. Frecuencia se define como: muy frecuente (>1/10), frecuente (>1/100, <1/10), poco frecuente (>1/1000, <1/100), raro (>1/10000, <1/1000) y muy raro (<1/10000) incluyendo reportes aislados.

Trastornos del sistema nervioso:

Frecuente: mareos, somnolencia, trastornos del sensorio incluyendo parestesias e hipoestесias.

Trastornos vasculares:

Frecuente: Aumentos transitorios de la presión arterial poco después del tratamiento. Rubor.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:

Frecuente: disnea.

Trastornos gastrointestinales:

Frecuente: náuseas y vómitos aparecen en algunos pacientes, pero no está claro si está relacionado al tratamiento o son consecuencia de la enfermedad subyacente.

Trastornos musculoesqueléticos o del tejido conectivo:

Frecuente: Sensación de pesadez (normalmente transitorias y pueden ser intensas y afectar cualquier parte del cuerpo incluyendo el pecho o la garganta).

Trastornos generales y en el sitio de administración:

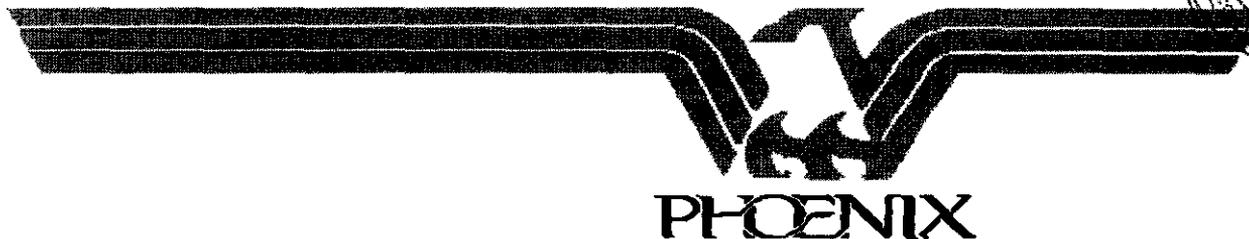
Frecuente: Dolor, sensaciones de calor, presión o tensión (estos eventos son normalmente transitorios y pueden ser intensos y afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo el pecho y la garganta). Sensación de debilidad, fatiga (ambos eventos son mayormente de intensidad leve a moderado y transitorios).

Pruebas de laboratorio:

Muy raro: Ocasionalmente se han observado alteraciones menores en las pruebas de función hepática.

Handwritten mark

Handwritten signature
Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



Durante la comercialización de sumatriptán se han reportado las siguientes reacciones adversas:

Trastornos en el sistema inmune:

Desconocido: Reacciones de hipersensibilidad que varían desde hipersensibilidad cutánea a anafilaxia.

Trastornos en el sistema nervioso:

Desconocido: convulsiones, aunque algunas han ocurrido en pacientes ya sea con antecedentes de convulsiones o bien con afecciones simultáneas que predisponen a sufrir convulsiones, ha habido reportes de pacientes sin factores aparentes de predisposición.

Nistagmo, escotoma, temblor, distonía.

Trastornos oculares:

Desconocido: parpadeo, diplopía, disminución de la visión. Pérdida de visión incluyendo informes de defectos permanentes. Sin embargo, las alteraciones visuales también pueden aparecer durante el propio ataque de migraña.

Trastornos cardíacos:

Desconocido: Bradicardia, taquicardia, palpitaciones, arritmias cardíacas, cambios isquémicos transitorios en el ECG, vasoespasmo de la arteria coronaria, infarto de miocardio. (Ver contraindicaciones, advertencias y precauciones).

Trastornos vasculares:

Desconocido: Hipotensión, fenómeno de Rynauds.

Trastornos gastrointestinales:

Desconocido: Colitis isquémica. Diarrea

Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conectivo y trastornos óseos:

Desconocido: Rigidez de cuello. Artralgia.

Trastornos psiquiátricos:

Desconocido: Ansiedad.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Desconocido: Hiperhidrosis.

Sobredosificación

Ha habido ciertos reportes de sobredosis con sumatriptán comprimidos recubiertos. Con dosis orales superiores a 400 mg no se han asociado otros efectos adversos que los mencionados anteriormente.

En casos de sobredosis, los pacientes deben ser monitoreados por lo menos 10 horas y si es necesario, se les administrará un tratamiento de soporte estándar.

Se desconoce acerca del efecto de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal en las concentraciones plasmáticas de sumatriptán.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

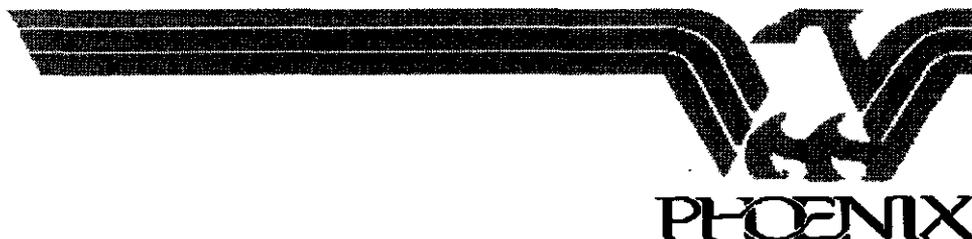
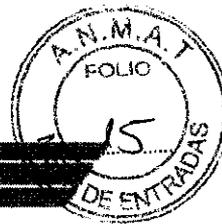
Hospital General de Agudos J. A. Fernández. Tel.: (011) 4808-2655.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperaturas no mayores de 30 °C.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica T.M.P. 15571
AFODERADA



Presentación

Se presenta en envases que contienen 2, 4, 6 y 12 comprimidos recubiertos.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 41.020.

Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.

Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.

Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.

E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: .../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA