

Nº Ref.:MT193600/10
GCHC/VEY/shl

**MODIFICA A LABORATORIO ESPECIALIDADES
FARMACEUTICAS KNOP LTDA., RESPECTO DEL
PRODUCTO FARMACÉUTICO MELIPASS CÁPSULAS,
REGISTRO SANITARIO Nº N-100/06**

Resolución Exenta RW N° 5406/11

Santiago, 25 de abril de 2011

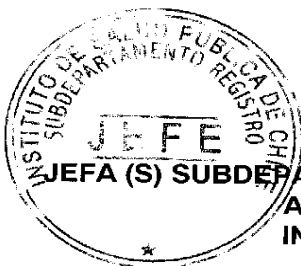
VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la presentación de Laboratorio Especialidades Farmacéuticas Knop Ltda., por la que solicita **nuevo texto de folleto de información al profesional** para el producto farmacéutico **MELIPASS CÁPSULAS**, registro sanitario Nº N-100/06; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones de los artículos 94º y 102º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 1876 de 1995 del Ministerio de Salud y los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del D.F.L. Nº 1 de 2005, y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 334 del 25 de febrero de 2011 y Nº 597 del 30 de marzo de 2011, del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- **AUTORIZÁSE** el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **MELIPASS CÁPSULAS**, registro sanitario Nº N-100/06, concedido a Laboratorio Especialidades Farmacéuticas Knop Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

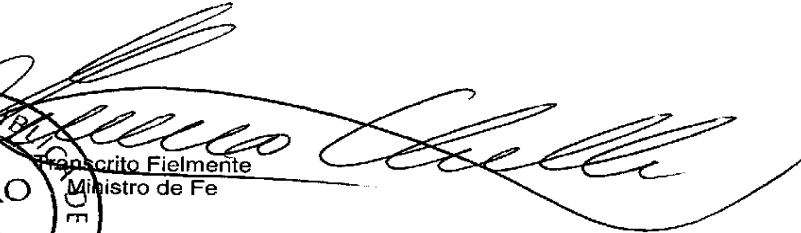
ANÓTESE Y COMUNÍQUESE




Q.F. MARCELA PEZZANI VALENZUELA
JEFE (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN:
INTERESADO
UNIDAD DE PROCESOS
GESTIÓN DE TRÁMITES




Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MELIPASS CÁPSULAS

1.1. NOMBRE DEL PRODUCTO

MELIPASS CÁPSULAS

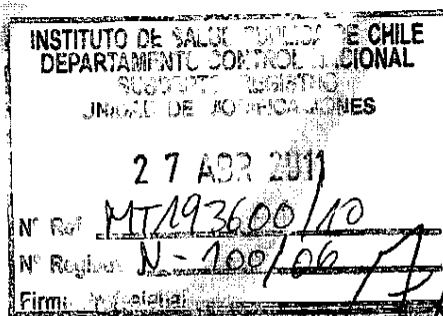
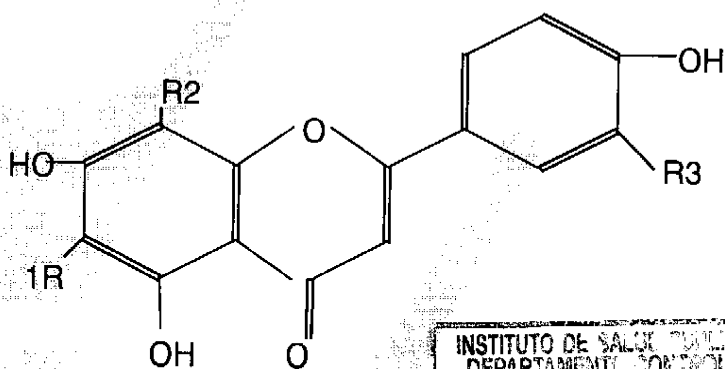
1.2. COMPOSICION

Cada cápsula contiene:

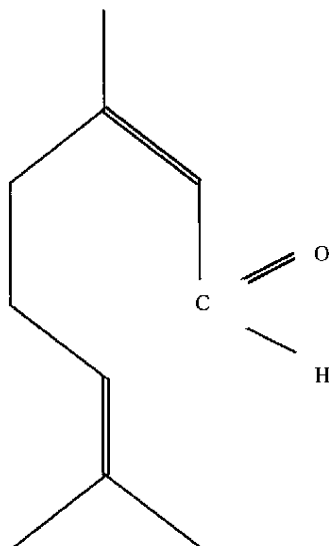
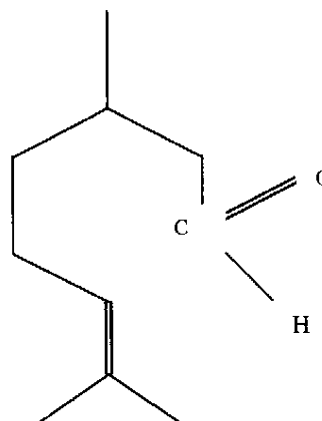
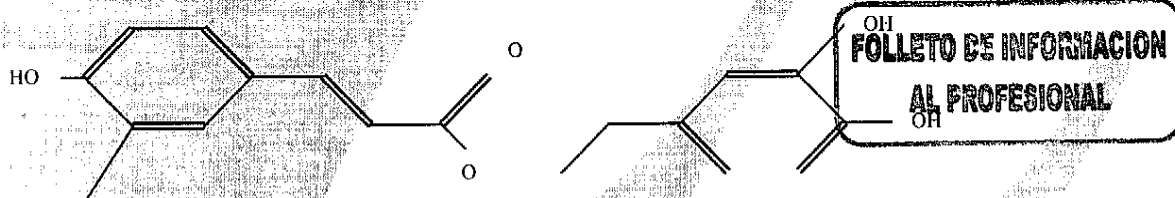
Melissa officinalis L. polvo de hojas	127,5 mg
Passiflora coerulea L. polvo de partes aéreas	127,5 mg
Talco	45 mg

1.3. ESTRUCTURA QUÍMICA DE COMPONENTES:

Isovitexina 2"-B-D-glucosido	: Soforil	-H	-H
Isoorientina 2"-B-D-glucosido:	Soforil	-H	-OH
Isovitexina:	Glucosil	-H	-H
Isoorientina:	Glucosil	-H	-OH



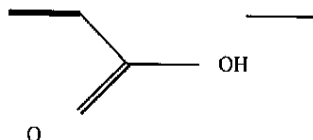
**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
MELIPASS CÁPSULAS**CITRAL b (= NERAL)****CITRONELAL****ACIDO ROSMARINICO****FOLLETO DE INFORMACION**
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

MELIPASS CÁPSULAS

HO



1.4. ORIGEN Y QUÍMICA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

Nombre Científico: Melissa officinalis Linne.

Nombres Populares: melisa, toronjil dulce, lemon balm (Ingl), mélisse (Franc).

Parte Utilizada: Hojas

Familia: Lamiacea (Labiadas)

Descripción Botánica: Se trata de una planta aromática, caracterizada por presentar una altura cercana al metro; tallo cuadrangular muy ramificado y ligeramente piloso; hojas pecioladas, opuestas, color verdoso-amarillento, dentadas, de hasta 7,5 cm de largo y con olor a limón; flores blanquecinas (ocasionalmente amarillas o rosadas) de 0,75-1,5 cm de largo, reunidas en verticilastros axilares en número de 3-6 y que hacen su aparición desde fines del verano hasta mediados del otoño. El fruto es un tetraquenio.

La *melisa* es originaria de Europa, región mediterránea, oeste de Asia y norte de África, posteriormente difundida en zonas templadas septentrionales, creciendo silvestre en zonas húmedas y umbrosas nitrificadas con buen aporte de sol ya que no resiste muy bien las heladas.(5). Esta especie fue introducida en América y Chile siendo de rápida adaptación.

La *melisa* fue cultivada en el área mediterránea desde hace 2000 años como planta melífera, siendo por ello denominada *melissophylon* (planta de las abejas) de donde deriva su actual denominación. Fueron los árabes quienes dieron importancia a su empleo medicinal en casos de ansiedad, hipocondría y depresión. Paracelso aseguraba que la *melisa* podía hacer revivir a un hombre falleciente, por lo que la denominó "élixir de larga vida". Serapion hacía referencia que "*la melisa es ideal para alegrar el ánimo y combatir la melancolía*".

Composición Química:

Aceite esencial (0,1-0,3%) Constituido por linalol, nerol, geraniol (17,3%), citronelol (2,2%), α-terpineol, terpineno-1-4-ol (monoterpenos); neral (11-15%) y geranial (15%); cariofileno, farnesol, 10-epi-α-cadinol (sesquiterpenos); α-cubebeno (0,1%), α-copaeno ((1,9%), β-burboneno, β-cariofileno (28,8%), α-humuleno, germacraneno-D (sesquiterpenos); 1,8-cineol, óxido de cariofileno, ocímenos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MELIPASS CÁPSULAS

Flavonoides: luteolol-7-glucósido, ramnocitrósido, apigenina y quercitrósido.

Otros: ácidos fenilcarboxílicos (cafeico, clorogénico, elágico, ferúlico y rosmarínico), ácido ursólico, ácido succínico, resina, taninos (5%).

Nombre Científico: *Passiflora coerulea* Linne

Familia: *Pasifloráceas*

Nombres Populares: *pasiflora, pasionaria, maracuyá (Bras), mburucuyá (guaraní), fleur de la passion (Franc), granadilla (Perú), passion flower, maypop (Ingl).*

Parte Utilizada: Partes aéreas (hojas, flores, frutos).

Descripción Botánica: Se trata de un tipo de enredadera arbustiva, de tallo glabro, provisto de zarcillos o aretes que le permiten trepar. Las hojas son alternas, de color verde oscuro en la cara superior y glauca en la inferior. Se caracteriza por presentar una forma palmada con tres digitaciones o lóbulos, de aspecto elíptico-lanceolado.

Las flores son solitarias o aisladas, grandes, largamente pedunculadas, pudiendo alcanzar como máximo los 10 cm de diámetro. Presenta filamentos en la corona en cuatro series, siendo azules en el ápice, blancas en el centro y púrpuras en la base. La floración ocurre en primavera y verano. El fruto, conocido en algunas regiones como *granadilla* o *tumbo*, es una baya ovoide, de 6 cm de largo, carnosa, color anaranjado por fuera y con endocarpio rojo comestible.

Esta familia (*Pasifloráceas*) está comprendida por doce géneros con unas 600 especies originarias de regiones tropicales y subtropicales de América y África. Al género *Passiflora* pertenecen alrededor de 400 especies, la gran mayoría americanas, que habitan desde Centroamérica hasta Argentina, país éste en donde existirían alrededor de 18 especies, algunas nativas y otras exóticas. Los principales cultivos corresponden a Estados Unidos, norte de África, Italia, Polonia, Israel, España y sur de Francia.

Composición Química:

Alcaloides indólicos (0,03 - 0,1%): *harmano* o *pasiflorina* (el más abundante), *harmina* (*banisterina*), *harmanol*, *harmol* (discutido) y *harmalina*. Todos derivados de la *beta-carbolina*.

Flavonósidos: *vitexina*, *isovitexina*, glucósidos de la *luteolina* (*orientina*, *isoorientina* y *lucenina*), *saponarina*, *kampferol*, *quercetina*, *apigenina*, *crisina*, *neohesperidina*, *luteolol*, *schaftósido* e *isoschaftósido*. Su concentración en hojas y flores alcanza entre 1,5 y 2,1% dependiendo de la época de recolección.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MELIPASS CÁPSULAS

Esteroles (10,1%): estigmasterol, sitosterol, n-nonacosano.

Otros: maltol, etilmaltol, pasicol (poliacetileno), cianoglicósidos (ginocardina, volkenina, sulfato de tetrafilina B), lignanos (ácido cafeico y ác. ferúlico), escopoletina (raíz), umbeliferona,, aminoácidos, ácidos grasos (linoleico, linolénico, mirístico, oleico, palmítico), goma, glúcidos, taninos (catecol, ácido gálico), ácido fórmico, ácido butírico y ácido p-cumárico.

1.5. CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA

Tranquilizante de Origen Natural.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

1.6. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Los preparados a base de la asociación de Melisa y Pasiflora tienen acción sedante. Se utilizan en afecciones de origen nervioso, trastornos psico-vegetativos, migrañas y estados de nerviosismo, agitación e irritabilidad, dificultad para conciliar el sueño e insomnio.

El mecanismo de acción por el cual tiene esta actividad terapéutica no está completamente dilucidado aunque se sabe que en él participan más de un componente.

Para el caso de **Melisa** su *aceite esencial* presenta efecto sedante suave y ligeramente hipnótico. Los extractos de *melisa*, además, han arrojado buenos resultados en casos de migraña asociada a tensión nerviosa y trastornos digestivos.

La *melisa* ha sido aceptada por las autoridades sanitarias de Alemania para el tratamiento del insomnio debido a factores nerviosos y como antiespasmódico digestivo.

La acción colerética de la hoja de melissa, conocida desde hace mucho tiempo se debe, probablemente al ácido rosmarínico y compuestos análogos, aunque en la actualidad se señala al conjunto de principios activos como los responsables de dicho efecto.

Para el caso de **Pasiflora** en principio se creía que la actividad tranquilizante se debía a la acción de los alcaloides, pero estudios posteriores demostraron que los mismos (en especial el *harmano*) presentaban una acción estimulante del SNC, ya que pueden inhibir a la enzima *mono-amino-oxidasa* (MAO) e interaccionar con los receptores para las benzodiacepinas.

A partir de la década del 80' comienzan a conocerse en mayor profundidad los compuestos flavónicos de esta planta. Se pudo demostrar que los flavonoides de *passiflora* administrados por vía oral, potencian la acción del *hexobarbital*, prolongando



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MELIPASS CÁPSULAS

así el tiempo de sueño y disminuyendo notoriamente la motilidad, sin provocar incoordinación motriz ni efectos miorelajatorios.

Estudios posteriores pudieron determinar que el flavonoide *crisina* sería el principal responsable del efecto ansiolítico, ya que su estructura química es propia de las sustancias afines a los receptores GABA-A. De esta manera ejercería un efecto sedante similar al del *diazepam*, aunque diez veces menor, no ejerciendo acciones miorelajantes. La *pasiflora* presenta la cualidad de generar un sueño similar al fisiológico acompañado de un despertar rápido, sin embotamiento o *borrachera matinal*. Suele sinergizarse con *valeriana*, *melisa* o *tilo* en casos de insomnio.

La *pasiflora* se encuentra registrada por las farmacopeas de Alemania, Bélgica, Brasil, Egipto, España, Estados Unidos, Francia, Reino Unido, Suiza, entre otras. El Council of Europe la ha catalogado en categoría N3, lo que sugiere su empleo como suplemento alimenticio en las dosis tradicionales adecuadas (Council of Europe, 1981).

1.6. 1. MECANISMO DE ACCIÓN

De acuerdo a recientes publicaciones, el mecanismo de acción de pasiflora y Melisa se basa en su capacidad de influenciar de manera positiva la transmisión GABAérgica, aunque por vías diferentes.

Pasiflora actúa como un agonista del receptor GABA-A y Melisa ejerce una acción inhibitoria sobre la enzima GABA-T (GABA transaminasa) que degrada el GABA.

El GABA es un neurotransmisor inhibitorio del SNC que reduce los impulsos de la transmisión nerviosa entre las neuronas a través de hiperpolarización de la membrana postsináptica y reducción de la liberación de neurotransmisores en el espacio sináptico. Para poder cumplir estos efectos GABA se une a diferentes receptores. La sinapsis inhibitoria del GABA es la más abundante en el cerebro humano, por lo tanto el rol que el GABA juega controlando la ansiedad y el estrés ha sido un área de significativo interés e investigación.

Los medicamentos de síntesis que agonizan el receptor GABA-A han sido investigados ampliamente por su capacidad de controlar la ansiedad, el estrés y el humor. Por ejemplo, medicamentos que agonizan el receptor GABA-A incluyen Benzodiazepinas, barbitúricos, neuroesteroides, anticonvulsivantes, gabapentina, pregabarina, ácido gamma hidroxibutírico, éstos medicamentos han sido usados para controlar la ansiedad, mejorar el dolor, manejar la adicción al alcohol y drogas y tratar la depresión y la esquizofrenia.

Por otro lado el Síndrome de Intestino Irritable (SII) es un desorden funcional gastrointestinal centrado en síntomas dolorosos y cambios en el hábito intestinal como constipación y diarrea. En esta patología el umbral al dolor se encuentra disminuido,



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MELIPASS CÁPSULAS

indicando hipersensibilidad visceral. Algunos pacientes con SII presentan dolor o disconfort a presiones que normalmente no son dolorosas (alodinia mecánica) y la magnitud de la respuesta dolorosa se encuentra alterada (hiperalgesia).

La hiperalgesia y la alodinia están mediadas por la transmisión a través de aferentes a nivel espinal y supraespinal. El GABA juega un papel inhibitorio sobre la percepción del dolor. El incremento de la transmisión GABAérgica resulta en una reducción de la transmisión de la nocicepción mediada centralmente.

Anteriormente, otros agonistas GABAérgicos, como gabapentina y pregabarina, han sido evaluados en el manejo de los síntomas del SII con efectos positivos.

La caracterización in vivo (ratones) de que la actividad ansiolítica de Passiflora es mediada vía el sistema GABAérgico ha sido descrita por diferentes grupos durante los últimos años, Brown y colaboradores en el año 2007 evaluaron la actividad GABAérgica de la crisina, un extracto de Passiflora i. concluyendo que crisina puede tener propiedades ansiolíticas mediadas por agonismo GABAérgico similares al midazolam.

En el 2008 y 2009 el Dr. Grundmann y colaboradores, del colegio de farmacia de la Universidad de la Florida, publicaron sus datos en los que encontraron que el efecto ansiolítico de Pasiflora fue comparable a diazepam a una dosis de 375 mg/kg exhibiendo una curva dosis/respuesta con forma de "U". Adicionalmente encontraron que al administrar el antagonista GABAérgico flumazenil el efecto de Pasiflora era antagonizado.

La acción de Pasiflora sobre el receptor GABAérgico también explica la acción anticonvulsivante que ha demostrado en algunos estudios experimentales en ratones, donde la acción de Pasiflora es similar a la de diazepam e inhibida por el antagonista GABAérgico flumazenil pero no por el antagonista Opiérgico Naloxona.

La determinación de que los componentes con habilidad inhibitoria sobre la enzima GABA-T incrementan las concentraciones de GABA es bien conocida. La enzima GABA-T es la principal enzima responsable por el metabolismo del GABA. De acuerdo a los resultados publicados por el Dr. Awad en el Journal Canadiense de Fisiología y Farmacología, y después de evaluar la capacidad inhibitoria sobre la enzima GABA-T por varios compuestos herbales, se encontró que estos tenían poco o ningún efecto sobre esta enzima, excepto el extracto de Melisa que mostró el mayor poder de inhibición de la actividad de GABA-T con una concentración Inhibitoria de 0.35 mg/ml.

En un estudio clínico randomizados donde se asignaron 32 pacientes a recibir Melisa o placebo, más loperamida o psyllium (basados en la función intestinal predominante) durante un periodo de 8 semanas, los análisis mostraron que la severidad y la frecuencia de los síntomas como dolor y disconfort fueron significativamente menores en el grupo de



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MELIPASS CÁPSULAS

Melisa que el grupo placebo al final del tratamiento ($p=0.016$ y $P=0.001$, respectivamente), tanto como la severidad y la frecuencia de la sensación de distensión. ($P=0.02$ y $P=0.002$, respectivamente).

De esta manera, actuando desde dos frentes diferentes: 1) Agonismo del receptor GABA-A (Pasiflora) y 2) Disminución del metabolismo del GABA (Melisa) es esperable una acción sinérgica que se traduce en un aún mayor incremento de la actividad GABAérgica, con beneficios en su actividad ansiolítica y de disminución de los síntomas hiperalgésicos del SII.

1.7. INDICACIONES:

Tranquilizante, especialmente indicado en el tratamiento de trastornos nerviosos tales como, ansiedad e insomnio, colon irritable.

1.8. VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA:

Vía de Administración: Oral

Posología: en adultos 1 a 2 cápsulas cada 8 horas.

1.9. CONTRAINDICACIONES:

~~No descritas a las dosis sugeridas sin embargo~~ la literatura científica describe las siguientes contraindicaciones para los diferentes componentes vegetales de este producto. El extracto seco de melisa está contraindicado en el hipotiroidismo. No se recomienda el uso de *pasiflora* en niños o durante el embarazo y lactancia. **No administrar a niños. No administrar en caso de alergia a alguno de los componentes de la formulación.**

1.10. ADVERTENCIAS

Mantener fuera del alcance de los niños. Si no ceden los síntomas consulte a su médico.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL MELIPASS CÁPSULAS

1.11. PRECAUCIONES

No hay información disponible de uso en niños, embarazadas y nodrizas por lo tanto no debiera ser administrado en este tipo de pacientes sin supervisión médica.

Si se presentara somnolencia, no operar maquinaria pesada ni conducir automóvil

1.12. REACCIONES ADVERSAS

No descritas a las dosis sugeridas sin embargo la literatura científica describe que ocasionalmente puede presentarse hipotensión arterial con extractos orales de melisa en dosis normales a través de un mecanismo de vasodilatación periférica.

1.13. INTERACCIONES

No descritas a las dosis sugeridas sin embargo la literatura científica describe la siguiente interacción a dosis altas de pasiflora pueden potenciar fármacos inhibidores de la monoamino-oxidasa, potenciar el efecto de barbitúricos hipnótico-sedantes y de morfina. Puede potenciar efectos de este producto el uso concomitante de alcohol o antihistamínicos. Existe posibilidad de bloqueo parcial de anfetaminas y competencia con ansiolíticos.

1.14. TOXICOLOGÍA

Dosis muy altas pueden provocar cefaleas, náuseas y vómitos (por el sabor amargo de la pasiflora). Para la asociación de esta formulación no se ha descrito reacciones de tipo tóxico. Los malestares debido a la sobredosis desaparecen al cabo de algunas horas. Se recomienda hidratar adecuadamente al paciente y vigilar su estado de vigilia o sueño.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**