



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-8493-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 21 de Agosto de 2018

Referencia: 1-0047-2001-000375-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000375-17-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TAKEDA PHARMA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 13/04/2018 10:15:32 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-0000-000805-18-9.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA
DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial AMITIZA y nombre/s genérico/s LUBIPROSTONA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma TAKEDA PHARMA S.A.

ARTICULO 2º: Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION04.PDF / 0 - 07/06/2018 13:58:25, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION04.PDF / 0 - 07/06/2018 13:58:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/06/2018 14:06:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION07.PDF / 0 - 07/06/2018 13:58:25, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION06.PDF / 0 - 04/06/2018 14:06:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION07.PDF / 0 - 07/06/2018 13:58:25.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma TAKEDA PHARMA S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades

Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-2001-000375-17-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.08.21 17:35:32 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CURT
30715117564
Date: 2018.08.21 17:35:38 -0300'

GET /DevMgmt/DiscoveryTree.xml HTTP/1.1
Host: 127.0.0.1:8080

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AMITIZA®
LUBIPROSTONA
8 mcg – 24 mcg
Cápsulas Blandas

Venta Bajo Receta
Elaborado en Estados Unidos

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para Usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a Usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que Usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto (ver Sección 4).

Contenido del prospecto:

1. Qué es AMITIZA® (Lubiproston) y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AMITIZA® (Lubiproston)
3. Cómo tomar AMITIZA® (Lubiproston)
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de AMITIZA® (Lubiproston)
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es AMITIZA® (Lubiproston) y para qué se utiliza
AMITIZA® (Lubiproston) Cápsulas aumenta la cantidad de líquidos en los intestinos. Esto ayuda al paso de las heces y reduce la sensación de movimientos intestinales incómodos y difíciles que ocurre con el estreñimiento.
AMITIZA® (Lubiproston) se utiliza para el tratamiento de:

- Constipación idiopática crónica en adultos.
- Constipación inducida por opioides en adultos con dolor crónico no cancerígeno, incluyendo a los pacientes con dolor crónico relacionado a un cáncer previo o a un tratamiento que no requiere un aumento periódico de la dosificación opioide (por ejemplo: semanal).
- Síndrome de intestino irritable con constipación en mujeres \geq de 18 años.

No se ha establecido la eficacia de AMITIZA® en pacientes con constipación inducida por opioides tratados con opioides del difenilheptano (por ejemplo, metadona).

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar AMITIZA® (Lubiproston)

No tome AMITIZA® (Lubiproston):

- Si es alérgico a la lubiprostonina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la Sección 6)
- Si Usted tiene una obstrucción en sus intestinos.
- Si tiene menos de 18 años de edad. No hay información disponible sobre el uso de AMITIZA® (Lubiprostonina) en personas menores de 18 años de edad.

Tenga cuidado especial con AMITIZA® (Lubiprostonina):

- Es posible que Usted pueda sentirse enfermo (náuseas) mientras toma AMITIZA® (Lubiprostonina). Tomar AMITIZA® (Lubiprostonina) con alimentos ayudará a reducir esta sensación.
- Si Usted tiene ciertos síntomas como dolor de estómago o calambres severos su médico puede necesitar comprobar si Usted tiene una obstrucción o inflamación en sus intestinos. Si tiene alguno de estos problemas, AMITIZA® (Lubiprostonina) puede no ser adecuado para Usted.
- No debe tomar AMITIZA® (Lubiprostonina) si tiene diarrea severa. Usted puede tener diarrea mientras toma AMITIZA® (Lubiprostonina). Si tiene diarrea severa, informe a su médico.
- Es posible que a veces, poco después de tomar AMITIZA® (Lubiprostonina), Usted pueda sentir dificultad para respirar (disnea), o tener una sensación de opresión en el pecho. Esto por lo general se detiene en pocas horas, pero si está preocupado por favor comuníquese con su médico, quien le dará recomendaciones antes de tomar más AMITIZA.

Información importante acerca de los ingredientes de AMITIZA® (Lubiprostonina)

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, converse con su médico antes de tomar AMITIZA® (Lubiprostonina), esto es porque AMITIZA contiene sorbitol.

Consulte a su médico y/o farmacéutico antes de tomar un medicamento.

Toma con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los adquiridos sin receta médica. AMITIZA® (Lubiprostonina) podría no funcionar en pacientes que están utilizando cierta clase de opioides.

Toma de AMITIZA® (Lubiprostonina) con alimentos y bebidas

AMITIZA® (Lubiprostonina) debe tomarse con alimentos y las cápsulas deben tragarse enteras con una cantidad suficiente de agua. Tomar AMITIZA® (Lubiprostonina) con alimentos puede reducir los síntomas de náuseas.

Embarazo y Lactancia

AMITIZA® (Lubiprostonina) no se ha estudiado en mujeres embarazadas y no debe utilizarse durante el embarazo y en mujeres en edad fértil que no usan anticonceptivos. No se sabe si AMITIZA® (Lubiprostonina) se excreta en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes debido al AMITIZA® (Lubiprostonina), no debe usarse durante la lactancia. Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

AR_Amitiza Lubiprostone 8 mcg 24 mcg Caps_PIL_Based on CCDS V3.0.doc

Página 2 de 5

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. Si experimenta un efecto secundario de AMITIZA® (Lubiprostona) que pueda afectar su capacidad de conducir u operar maquinaria, no conduzca ni opere maquinarias.

3. Como tomar AMITIZA® (Lubiprostona)

Utilice siempre AMITIZA® (Lubiprostona) exactamente como su médico le haya indicado. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico o farmacéutico.

- **Constipación idiopática crónica y Constipación inducida por opioides**

La dosis recomendada es 24 mcg dos veces al día.

- **Síndrome de intestino irritable con constipación**

La dosis recomendada es 8 mcg dos veces al día.

Tome AMITIZA® (Lubiprostona) con agua. AMITIZA® (Lubiprostona) puede hacerle sentir náuseas y tomarlo con alimentos puede ayudar a sentir menos náuseas. Las cápsulas deben tragarse enteras y no deben romperse o masticarse.

Si toma más AMITIZA® (Lubiprostona) del que debe

Si accidentalmente toma más cápsulas que las recomendadas, se recomienda comunicárselo inmediatamente a su médico o acudir inmediatamente al servicio de urgencias del hospital más próximo o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si es posible, lleve el envase del medicamento con Usted para mostrarle al médico, aun cuando no experimente ninguna molestia.

Si olvidó tomar AMITIZA® (Lubiprostona)

Si olvida tomar una dosis de AMITIZA® (Lubiprostona), no tome dos cápsulas para compensar la dosis olvidada. Espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con AMITIZA® (Lubiprostona)

Tome AMITIZA® (Lubiprostona) según lo indicado por su médico, si deja de tomar AMITIZA® (Lubiprostona) sus síntomas pueden regresar. Si cree que sufre de un efecto secundario debido a AMITIZA® (Lubiprostona), pídale consejo a su médico o farmacéutico. Si tiene alguna duda sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, AMITIZA® (Lubiprostona) puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas necesariamente los sufran.

Los efectos secundarios más comunes (por lo menos 1 de cada 10 pacientes) notificados por pacientes que tomaron AMITIZA® (Lubiprostona) fueron náuseas. Dígame a su médico si Usted experimenta náuseas severa. Es posible que su médico le sugiera otras

formas de controlar sus náuseas. Si tiene náuseas, tomar **AMITIZA®** (Lubiprostona) con alimentos puede reducir los síntomas.

Otros efectos adversos comunes (por lo menos 1 en 100 pacientes) reportados por pacientes que tomaron **AMITIZA®** (Lubiprostona) fueron diarrea (heces blandas), dolor de cabeza, dolor abdominal, distensión abdominal, malestar abdominal, flatulencia, dispepsia (malestar estomacal), edema, malestar en el pecho, mareos, disnea (dificultad para respirar), palpitaciones (aumento de la frecuencia cardíaca), sudoración excesiva y sofocos.

Si tiene diarrea severa durante el tratamiento o su diarrea empeora, informe a su médico de inmediato.

Se han descrito efectos secundarios poco frecuentes (que afectan por lo menos a 1 de cada 1000 pacientes): vómitos, dolor en el pecho, desmayos ocasionales y espasmos musculares.

También se han recibido algunos informes post-comercialización sobre aumento de la frecuencia cardíaca, colitis isquémica (insuficiente suministro de sangre al intestino grueso que causa inflamación), síntomas parecidos a los de la gripe, reacción tipo alérgica, estrechez de garganta, erupción-picazón cutánea y presión arterial baja.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta un efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos adversos Usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web del ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

5. Conservación de AMITIZA® (Lubiprostona)

Almacenar en su envase original a temperatura ambiente a 25°C (rango permitido: entre 15°C a 30°C). Proteger de la luz y temperaturas extremas. No congelar.

Al igual que otros medicamentos mantener alejado de la vista y el alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición

Cada cápsula de **AMITIZA®** 8 mcg contiene: Lubiprostona 8 mcg; Excipientes: Triglicéridos de cadena media, gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, Dióxido de titanio (E171), Óxido férrico (E172), Opacode WB Negro, Agua Purificada c.s.

Cada cápsula de **AMITIZA®** 24 mcg contiene: Lubiprostona 24 mcg, Excipientes: Triglicéridos de cadena media, gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, FD&C Rojo N° 40 (E129), D&C Amarillo N° 10, Opacode WB Negro, Agua Purificada c.s.

Presentación

AMITIZA® (Lubiprostona) 8 mcg – 24 mcg Cápsulas Blandas se presenta en envases conteniendo:

8 mcg : frascos conteniendo 60 cápsulas blandas

24 mcg: frascos conteniendo 60 y 100 cápsulas blandas, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions, LLC, San Petersburgo, Florida, Estados Unidos

Acondicionado por Packaging Coordinators, LLC, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

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

Fecha de la última revisión:



SUTTER Sonia Claudia

CUIL 27252573912



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Lubiprostone 8 mcg 24 mcg Caps_PIL_Based on CCDS V3.0.doc

PROYECTO DE PROSPECTO

AMITIZA®
LUBIPROSTONA
8 mcg – 24 mcg
Cápsulas Blandas

Venta Bajo Receta
Elaborado en Estados Unidos

Composición

Cada cápsula de AMITIZA® 8 mcg contiene: Lubiprostona 8 mcg; Excipientes: Triglicéridos de cadena media, gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, Dióxido de titanio (E171), Óxido férrico (E172), Opacode WB Negro c.s. Agua Purificada c.s

Cada cápsula de AMITIZA® 24 mcg contiene: Lubiprostona 24 mcg, Excipientes: Triglicéridos de cadena media, gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, FD&C Rojo N° 40 (E129), D&C Amarillo N° 10, Opacode WB Negro Agua Purificada c.s

Datos Clínicos

Acción Terapéutica

Tratamiento de la constipación - Activador del canal de cloruro. (Clasificación ATC A06AX03).

Indicaciones Terapéuticas

AMITIZA® está indicado para el tratamiento de:

- Constipación idiopática crónica (CIC) en adultos.
- Constipación inducida por opioides (OIC) en adultos con dolor crónico no cancerígeno, incluyendo a los pacientes con dolor crónico relacionado a un cáncer previo o a un tratamiento que no requiere un aumento periódico de la dosificación opioide (por ejemplo: semanal).
- Síndrome de intestino irritable con constipación (IBS-C) en mujeres \geq de 18 años.

No se ha establecido la eficacia de AMITIZA® en pacientes con OIC tratados con opioides del difenilheptano (por ejemplo, metadona).

Posología y Modo de Administración

Adultos

AMITIZA® ha sido formulado como cápsulas de gelatina blanda para administración oral. Las cápsulas se administran por vía oral dos veces al día con alimentos y agua. La cápsula debe tragarse entera y no debe romperse o masticarse.

AMITIZA® se administra a adultos usando las siguientes dosis y horarios:

- **Constipación idiopática crónica y Constipación inducida por opioides**
La dosis recomendada es 24 mcg dos veces al día.

- **Síndrome de intestino irritable con constipación**

La dosis recomendada es 8 mcg dos veces al día.

Poblaciones Especiales

Pacientes Pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos (<18 años).

Pacientes de edad avanzada

No hay recomendaciones adicionales de dosificación para pacientes de edad avanzada.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

- **Constipación idiopática crónica, Constipación inducida por opioides**

No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Para los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Clase B de Child-Pugh), la dosis inicial recomendada es 24 mcg una vez por día.

Si la dosis es bien tolerada y no se obtiene una respuesta adecuada después de un intervalo apropiado de tratamiento, las dosis pueden aumentarse hasta la dosificación completa con una monitorización adecuada de la respuesta del paciente.

Síndrome de intestino irritable con constipación

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática.

Contraindicaciones

AMITIZA® está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica conocida o sospechada.

Advertencias y Precauciones

Náuseas: Los pacientes que toman AMITIZA® pueden experimentar náuseas. Si esto ocurre, la administración concomitante de alimentos con AMITIZA® puede reducir los síntomas de náuseas.

Diarrea: AMITIZA® no se debe prescribir a los pacientes con diarrea severa. Los pacientes deben ser conscientes de la posible aparición de diarrea durante el tratamiento. Los pacientes deben ser instruidos para informar a su médico si se produce diarrea severa.

Síncope e Hipotensión: Se han recibido reportes post-comercialización de síncope e hipotensión con la administración de Amitiza resultando en hospitalización en unos pocos casos. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido 24 mcg dos veces al día y algunos ocurrieron una hora después de tomar la primera dosis o en la dosis subsiguiente de Amitiza. Algunos pacientes tuvieron diarrea o vómitos concomitantes antes de desarrollar la reacción adversa. Síncope e hipotensión generalmente resolvieron con la discontinuación del tratamiento con Amitiza o antes de la siguiente dosis, pero se ha informado recurrencia con dosis posteriores. Varios de los casos informaron el uso concomitante de medicamentos conocidos por disminuir la presión arterial, lo que puede aumentar el riesgo de desarrollar síncope o hipotensión.

Los pacientes deben conocer el riesgo de síncope e hipotensión durante el tratamiento y que otras reacciones adversas pueden aumentar este riesgo, como es la diarrea o vómitos.

Disnea: Se ha reportado disnea discomfort/dolor en el pecho (descritos generalmente como una sensación de opresión en el pecho y dificultad para respirar) inmediatamente después de tomar AMITIZA®, y algunos pacientes han discontinuado el tratamiento. Estos síntomas generalmente desaparece pocas horas después de tomar la dosis, pero se ha informado frecuentemente recurrencia con las dosis posteriores.

Obstrucción del intestino: En pacientes con síntomas sugestivos de obstrucción gastrointestinal mecánica, el médico tratante debe realizar una evaluación exhaustiva para confirmar la ausencia de tal obstrucción antes de iniciar el tratamiento con AMITIZA®.

Interacciones Con Otros Medicamentos y Otras Formas De Interacción

Existe la posibilidad de una disminución dependiente de la dosis en la eficacia de AMITIZA® en pacientes que utilizan opioides de difenilheptano.

No se han realizado estudios de interacción “in vivo” fármaco-fármaco con AMITIZA®.

En base a los resultados de los estudios “in vitro” con microsomas humanos, existe una baja probabilidad de interacciones farmacocinéticas entre medicamentos.

Los estudios “in vitro” con microsomas hepáticos humanos indican que las isoenzimas del citocromo P450 no están involucradas con el metabolismo de la lubiprostona. Otros estudios “in vitro” indican la reductasa carbonil microsomal puede estar involucrada en la biotransformación extensa de lubiprostona al metabolito M3.

Además, los estudios in vitro en microsomas hepáticos humanos demuestran que la lubiprostona no inhibe las isoformas 3A4, 2D6, 1A2, 2A6, 2B6, 2C9, 2C19 o 2E1 del citocromo P450, y los estudios in vitro de cultivos primarios de hepatocitos humanos no muestran inducción de las isoformas 1A2, 2B6, 2C9 y 3A4 del citocromo P450 por lubiprostona.

En base a la información disponible, no se espera que existan interacciones medicamentosas mediadas por la unión a proteínas clínicamente significativas.

Embarazo y Lactancia

Embarazo: La experiencia con AMITIZA® durante el embarazo es limitada. La seguridad de AMITIZA® en el embarazo no ha sido evaluada en estudios adecuados y bien controlados en humanos. AMITIZA® debe utilizarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Tras la administración oral en ratas preñadas, ni la lubiprostona ni su metabolito activo fueron detectables en la leche materna. Sin embargo, no se sabe si el fármaco se excreta en la leche materna humana o si tiene un efecto potencial sobre los lactantes. Se debe tener precaución cuando AMITIZA® se administra a una madre lactante.

Efectos Sobre La Capacidad Para Conducir y Utilizar Maquinaria

No se conocen los efectos de AMITIZA® sobre la capacidad de conducir o utilizar maquinaria.

Efectos Indeseables

Las experiencias adversas asociadas con el tratamiento con AMITIZA® fueron revisadas y analizadas de acuerdo con los procedimientos recomendados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS Grupos de Trabajo III y IV, 2ª edición, 1999). A continuación se describen los eventos considerados causalmente relacionados (reacciones adversas a medicamentos) a la terapia con AMITIZA® a partir de los ensayos clínicos y los datos posteriores a la comercialización.

Datos de ensayos clínicos

Las incidencias de reacciones adversas a medicamentos (ADRs) asociadas con la terapia de AMITIZA®, en el tratamiento de CIC, OIC e IBS-C se enumeran en las Tablas 1, 2 y 3, respectivamente. Estos son tabulados a continuación de acuerdo con los procedimientos recomendados por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS Grupos de Trabajo III y IV, 2ª Edición, 1999). La incidencia se agrupa como: Muy común: $\geq 10\%$; Común: $\geq 1\%$ y $<10\%$; Poco común; $\geq 0,1\%$ y $<1\%$.

Tabla 1: Incidencia de ADRs en ensayos clínicos en Constipación idiopática crónica (CIC) - AMITIZA® 24 mcg

Grupo sistémico/evento adverso	Incidencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Dolor de cabeza	Muy común
Mareos	Común
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Palpitaciones	Común
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Disnea	Común
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Náuseas	Muy común
Diarrea	Muy común
Dolor abdominal	Común
Flatulencia	Común
Vómitos	Común
Malestar abdominal	Común
Dispepsia	Común
<i>Músculo esquelético y tejido conectivo</i>	
Calambres musculares/espasmos	Común
<i>Trastornos generales y condiciones de administración del sitio</i>	
Edema	Común
Malestar/dolor en el pecho	Común

Tabla 2: Incidencia de ADRs en ensayos clínicos en Constipación inducida por opioides (OIC) - AMITIZA® 24 mcg

Grupo sistémico/evento adverso	Incidencia
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Dolor de cabeza	Común
Mareos	Común
<i>Trastornos cardiacos</i>	
Palpitaciones	Poco común
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Disnea	Poco común
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	
Náuseas	Muy Común
Diarrea	Común
Dolor abdominal	Común
Flatulencia	Común
Distensión abdominal	Común
*Vómitos	Común
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
Sarpullido	Común
<i>Trastornos generales y condiciones de administración del sitio</i>	
Edema	Común

Tabla 3: Incidencia de reacciones adversas en ensayos clínicos en Síndrome de intestino irritable con constipación(IBS-C) - AMITIZA® 8 mcg

Grupo sistémico/evento adverso	Incidencia
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	
Disnea	Poco común
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>	
Náuseas	Común
Diarrea	Común

Reportes post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas están basadas en la experiencia post-comercialización de AMITIZA® 24 mcg y AMITIZA® 8 mcg.

Grupo sistémico/evento adverso

Trastornos del sistema inmunológico

Hipersensibilidad (reacciones de tipo alérgicas)

Trastornos del sistema nervioso

Mareos*

Dolor de cabeza*

Síncope/pérdida de Conciencia

Trastornos cardiacos

Palpitación

Taquicardia/aumento de la frecuencia cardíaca

Trastornos vasculares

Enrojecimiento
Hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Disnea*
Opresión de la garganta
Desórdenes gastrointestinales
Malestar abdominal*
Dolor abdominal*
Diarrea*
Dispepsia
Flatulencia*, hinchazón y distensión
Náusea*
Vómito*

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Hiperhidrosis
Sarpullido/urticaria

Trastornos musculo esqueléticos, del tejido conectivo y de los huesos

Espasmos musculares*

Trastornos generales y condiciones del lugar de administración

Edema*
Molestias en el pecho*
Dolor de pecho*
Enfermedad gripal

* Indica una reacción adversa al medicamento observada en ensayos clínicos y durante la vigilancia post comercialización.

Notificación De Sospechas De Reacciones Adversas

Se invita a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a "ANMAT responde" 0800-333-1234.

Sobredosis

En estudios clínicos, los sujetos (estudio QTc SPI/0211SC-0411 (informe de estudio SPI/CTR05-005) a los que se le administraron dosis supra terapéuticas de AMITIZA® (144 mcg; 6 veces la dosis recomendada) informaron varios eventos adversos severos con una incidencia mayor que la observada para la dosis recomendada. Las reacciones adversas que ocurrieron en al menos el 5% de los sujetos incluyeron náuseas, diarrea, vómitos, mareos, dolor de cabeza, dolor abdominal, enrojecimiento/sofocos y escalofríos.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (01) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (01) 4654-6648 / 4658-7777.

Hospital Fernández: (01) 4801-7767.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Propiedades Farmacológicas

La lubiprostone es un activador del canal de cloruro de acción local que mejora la secreción de fluidos intestinales ricos en cloruros sin alterar las concentraciones de

electrolitos en el suero. La lubiprostona actúa activando específicamente ClC-2, que es un constituyente normal de la membrana apical de las células epiteliales intestinales humanas, en forma de proteína quinasa A independiente.

Al aumentar la secreción del fluido intestinal, la lubiprostona facilita el paso de las heces y alivia los síntomas asociados con la constipación idiopática crónica. Los estudios con células de fijación de membrana en líneas celulares humanas han indicado que la mayoría de la actividad biológica beneficiosa de la lubiprostona y sus metabolitos se observa solamente en la porción apical (luminal) del epitelio gastrointestinal.

La lubiprostona, a través de la activación de los canales apicales de ClC-2 en las células epiteliales intestinales, evita la acción anti-secretora de los opiáceos que resultan de la supresión de la excitabilidad de las neuronas secreto motoras.

También se ha demostrado que la activación de ClC-2 por lubiprostona estimula la recuperación de la función de barrera mucosa y reduce la permeabilidad intestinal mediante la restauración de complejos de proteína de unión estrecha en estudios ex vivo de intestino porcino isquémico.

Propiedades Farmacodinámicas

Aunque los efectos farmacológicos de la lubiprostona en humanos no han sido completamente evaluados, estudios en animales han demostrado que la administración oral de lubiprostona aumenta el transporte de iones de cloruro en el lumen intestinal, aumenta la secreción de fluidos a los intestinos y mejora el tránsito fecal.

Propiedades Farmacocinéticas

La lubiprostona tiene baja disponibilidad sistémica después de la administración oral y las concentraciones de lubiprostona en el plasma están por debajo del nivel de cuantificación (10 pg/ml para pacientes adultos y 50 pg/ml para pacientes pediátricos). Por lo tanto, los parámetros farmacocinéticos estándar, como el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima (C_{max}) y la semivida ($t_{1/2}$) no se pueden calcular con fiabilidad. Sin embargo, se han caracterizado los parámetros farmacocinéticos de M3 (el único metabolito activo medible de la lubiprostona). El género no tiene ningún efecto sobre la farmacocinética de M3 tras la administración oral de lubiprostona.

Absorción: Las concentraciones de lubiprostona en el plasma están por debajo del nivel de cuantificación (10 pg/ml para pacientes adultos y 50 pg/ml para pacientes pediátricos) debido a que la lubiprostona tiene una baja disponibilidad sistémica después de la administración oral.

Los niveles plasmáticos máximo de M3, después de una única dosis oral de lubiprostona 24 mcg, ocurrieron aproximadamente a 1,10 horas. La C_{max} fue de 41,5 pg/mL y la mediana de AUC_{0-t} fue de 57,1 pg.h./mL. La AUC_{0-t} de M3 aumenta proporcionalmente a la dosis después de dosis únicas de 24 mcg y 144 mcg de lubiprostona.

Distribución: Los estudios de unión a proteínas *in vitro* indican que la lubiprostona está aproximadamente un 94% ligada a proteínas plasmáticas humanas. Los estudios en ratas que recibieron lubiprostona radiomarcada indican una mínima distribución más allá de los tejidos gastrointestinales. Las concentraciones de lubiprostona radiomarcada 48 horas después de la administración fueron mínimas en todos los tejidos de las ratas.

Metabolismo: Los resultados de ambos estudios en humanos y en animales indican que la lubiprostona se metaboliza rápida y ampliamente mediante la reducción de 15 posiciones, la β -oxidación de la cadena α y la ω -oxidación de la cadena ω . La reducción de 15 posiciones parece estar mediada por la carbonil reductasa expresada de manera ubicua. El M3, un metabolito de la lubiprostona que se encuentra en humanos y animales, se forma por la reducción del grupo carbonilo en la parte 15-hidroxi que consiste en ambos epímeros α -hidroxi y β -hidroxi. El M3 representa menos del 10% de la dosis de lubiprostona radiomarcada. Los estudios en animales han demostrado que el metabolismo de la lubiprostona se produce rápidamente en el estómago y el yeyuno, muy probablemente en ausencia de absorción sistémica. Se supone que esto es lo mismo en los humanos.

Eliminación: La lubiprostona no pudo detectarse en el plasma; sin embargo, el M3 tiene una $t_{1/2}$ que varía de 0,9 a 1,4 horas. Después de una sola dosis oral de 72 mcg de lubiprostona marcada con ^3H , el 60% de la radiactividad total administrada se recuperó en la orina en 24 horas y el 30% de la radiactividad administrada total se recuperó en las heces en 168 horas. La lubiprostona y el M3 sólo se detectan en trazas en las heces humanas.

Efecto de los alimentos: Se realizó un estudio con una dosis única de 72 mcg de lubiprostona marcada con ^3H para evaluar el potencial de un efecto alimenticio sobre la absorción, el metabolismo y la excreción de lubiprostona. Los parámetros farmacocinéticos de la radiactividad total demostraron que la C_{max} disminuyó en un 55%, mientras que la $\text{AUC}_{0-\infty}$ permaneció inalterada cuando se administró lubiprostona con una comida rica en grasas.

Insuficiencia renal: Dieciséis sujetos, 34-47 años de edad (8 sujetos con insuficiencia renal grave) [clearance de creatinina (CrCl) <20 ml / min] que requirió hemodiálisis y 8 sujetos control con función renal normal [CrCl > 80 ml / min]), recibieron una sola dosis oral de 24 mcg de Amitiza. Después de la administración, las concentraciones plasmáticas de lubiprostona estuvieron por debajo del límite de cuantificación (10 pg / ml). Las concentraciones plasmáticas de M3 estuvieron dentro del rango de exposición de experiencia clínica previa con AMITIZA®.

Insuficiencia hepática: Veinticinco sujetos, 38-78 años de edad (9 con insuficiencia hepática severa) [Clase C de Child-Pugh], 8 con discapacidad moderada [Clase B de Child-Pugh] y 8 con función hepática normal), recibieron 12 mcg o 24 mcg de AMITIZA® en ayunas. Después de la administración, las concentraciones plasmáticas de lubiprostona estuvieron por debajo del límite de cuantificación (10 pg / ml) a excepción de dos sujetos. En sujetos con insuficiencia moderada y severa, se incrementó la C_{max} y el AUC_{0-t} del metabolito activo de lubiprostona M3, como se muestra en la Tabla 5.

Tabla 5: Parámetros Farmacocinéticos del Metabolito M3 en Sujetos con Función Hepática Normal o Alterada después de la Dosis de AMITIZA®

Estado de la función hepática	Promedio (DS) AUC_{0-t} (pg-hr/mL)	% Cambio vs. Normal	Promedio (SD) C_{max} (pg/mL)	% Cambio vs. Normal
Normal (n=8)	39,6 (18,7)	No corresponde	37,5 (15,9)	No corresponde
Child-Pugh Clase	119 (104)	+119	70,9 (43,5)	+66

B				
Child-Pugh Clase	234 (61,6)	+521	114 (59,4)	+183
C				

Estos resultados demuestran que existe una correlación entre la mayor exposición de M3 y la severidad de la insuficiencia hepática.

Datos de Seguridad Preclínicos

Carcinogenicidad: Se realizaron dos estudios de carcinogenicidad oral de 2 años (gavaje) (uno en ratones Crl: B6C3F1 y uno en ratas Sprague-Dawley) con lubiprostone. En el estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones, se utilizaron las dosis de lubiprostone de 25, 75, 200 y 500 mcg/kg/día (aproximadamente 2, 6, 17 y 42 veces la dosis humana más alta recomendada, respectivamente, en base al área de superficie corporal). En el estudio de carcinogenicidad de ratones, no hubo un aumento significativo en ninguna incidencia tumoral. En el estudio de carcinogenicidad de ratas de 2 años, se utilizaron dosis de lubiprostone de 20, 100 y 400 mcg/kg/día (aproximadamente 3, 17 y 68 veces la dosis humana más alta recomendada, respectivamente, según el área de la superficie corporal). Hubo un aumento significativo en la incidencia de adenoma de células intersticiales benignas de los testículos en ratas macho en la dosis de 400 mcg/kg/día. En ratas hembra, el tratamiento con lubiprostone produjo adenoma hepatocelular en la dosis de 400 mcg/kg/día.

Mutagenicidad: La lubiprostone no fue genotóxica en el ensayo de mutación inversa de Ames *in vitro*, en el ensayo de mutación directa de linfoma de ratón (L5178Y TK^{+/−}) *in vitro*, en el ensayo de mutación cromosómica de pulmón de hámster chino *in vitro* (CHL/IU) y en el ensayo de micronúcleo de médula ósea *in vivo* en ratones.

Toxicidad reproductiva y de desarrollo: La lubiprostone, en dosis orales de hasta 1000 mcg/kg/día, no tuvo efectos sobre la fertilidad y la función reproductiva de ratas macho y hembra. Sin embargo, el número de sitios de implantación y embriones vivos se redujo significativamente en ratas con la dosis de 1000 mcg/kg/día en comparación con el grupo control. El número de embriones muertos o reabsorbidos en el grupo de 1000 mcg/kg/día fue mayor en comparación con el grupo control, sin embargo, no fue estadísticamente significativo. La dosis de 1000 mcg/kg/día en ratas es aproximadamente 169 veces la dosis humana más alta recomendada de 48 mcg/día en base al área de superficie corporal.

Conejos: No se observaron efectos de desarrollo relacionados con el tratamiento en conejos que recibieron lubiprostone oral durante la organogénesis en dosis de hasta 100 mcg/kg/día (aproximadamente 34 veces la dosis humana máxima recomendada en base al área de superficie corporal).

Cerdos de Guinea: En cerdos de guinea, la lubiprostone causó pérdida fetal en dosis repetidas de 10 y 25 mcg/kg/día (aproximadamente 2 y 6 veces la dosis humana recomendada, respectivamente, en base al área de superficie corporal) administrada en los días 40 a 53 de gestación; tales pérdidas se observaron en condiciones de toxicidad materna.

Monos: En monos, se administró lubiprostone en dosis repetidas de 10 a 30 mcg/kg/día en los días 110 a 130 de gestación. No se observó pérdida fetal por el uso de lubiprostone.

Datos Farmacéuticos

Precauciones Especiales De Almacenamiento

Almacenar en el envase original a temperatura ambiente a 25°C (rango permitido: entre 15°C a 30°C). Proteger de la luz y temperaturas extremas. No congelar.

Al igual que otros medicamentos mantener alejado de la vista y el alcance de los niños.

Presentación

AMITIZA® (Lubiprostona) 8 mcg – 24 mcg Cápsulas Blandas se presenta en envases conteniendo:

8 mcg : frascos conteniendo 60 cápsulas blandas

24 mcg: frascos conteniendo 60 y 100 cápsulas blandas, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions, LLC, San Petersburgo, Florida, Estados Unidos
Acondicionado por Packaging Coordinators, LLC, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA

Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter

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

Fecha de la última revisión:



SUTTER Sonia Claudia

CUIL 27252573912



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Lubiprostone 8 mcg 24 mcg Caps_Phil_based on CCDS V3.0.doc

PROYECTO DE RÓTULO

AMITIZA®
LUBIPROSTONA 8 mcg
*** Cápsulas Blandas**

Venta Bajo Receta
Elaborado en Estados Unidos

Composición

Cada cápsula de **AMITIZA®** 8 mcg contiene: Lubiprostona 8 mcg; Excipientes: Triglicéridos de cadena media, Gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, Dióxido de titanio (E171), Óxido férrico (E172), Opacode WB Negro c.s. Agua Purificada c.s

Posología y Modo de Administración: Ver prospecto interno.

Conservar en el envase original a temperatura ambiente a 25°C (rango permitido: entre 15°C a 30°C). Proteger de la luz y temperaturas extremas. No congelar.
Al igual que otros medicamentos mantener alejado de la vista y el alcance de los niños.

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions, LLC, San Petersburgo, Florida, Estados Unidos
Acondicionado por Packaging Coordinators, LLC, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° XXXXX

Lote N°:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

* **AMITIZA®** (Lubiprostona) 8 mcg Cápsulas Blandas se presenta en:
Frascos de polietileno de alta densidad con tapa conteniendo 60 cápsulas blandas



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912

AR_Amitiza (Lubiprostona) 8 mcg Cápsulas_Labeling_Initial



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

AMITIZA®
LUBIPROSTONA 24 mcg
*** Cápsulas Blandas**

Venta Bajo Receta
Elaborado en Estados Unidos

Composición

Cada cápsula de AMITIZA® 24 mcg contiene: Lubiproston 24 mcg, Excipientes: Triglicéridos de cadena media, Gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, FD&C Rojo N° 40 (E129), D&C Amarillo N° 10, Opacode WB Negro Agua Purificada c.s

Posología y Modo de Administración: Ver prospecto interno.

Conservar en el envase original a temperatura ambiente a 25°C (rango permitido: entre 15°C a 30°C). Proteger de la luz y temperaturas extremas. No congelar.
Al igual que otros medicamentos mantener alejado de la vista y el alcance de los niños.

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions, LLC, San Petersburgo, Florida, Estados Unidos
Acondicionado por Packaging Coordinators, LLC, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° XXXXX

Lote N°:
Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

* **AMITIZA®** (Lubiproston) 24 mcg Cápsulas Blandas se presenta en:
Frascos de polietileno de alta densidad con tapa conteniendo 60 y 100 cápsulas blandas,
siendo este último de uso exclusivo hospitalario.



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

AMITIZA®
LUBIPROSTONA 8 mcg
*** Cápsulas Blandas**

Venta Bajo Receta
Elaborado en Estados Unidos

Composición

Cada cápsula de **AMITIZA®** 8 mcg contiene: Lubiprostona 8 mcg; Excipientes: Triglicéridos de cadena media, Gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, Dióxido de titanio (E171), Óxido férrico (E172), Opacode WB Negro c.s. Agua Purificada c.s

Posología y Modo de Administración: Ver prospecto interno.

Conservar en el envase original a temperatura ambiente a 25°C (rango permitido: entre 15°C a 30°C). Proteger de la luz y temperaturas extremas. No congelar.
Al igual que otros medicamentos mantener alejado de la vista y el alcance de los niños.

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions, LLC, San Petersburgo, Florida, Estados Unidos
Acondicionado por Packaging Coordinators, LLC, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° XXXXX

Lote N°:
Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

* **AMITIZA®** (Lubiprostona) 8 mcg Cápsulas Blandas se presenta en:
Frascos de polietileno de alta densidad con tapa conteniendo 60 cápsulas blandas



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912

AR_Amitiza (Lubiprostona) 8 mcg Cápsulas_Labeling_Initial



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

PROYECTO DE RÓTULO

AMITIZA®
LUBIPROSTONA 24 mcg
*** Cápsulas Blandas**

Venta Bajo Receta
Elaborado en Estados Unidos

Composición

Cada cápsula de AMITIZA® 24 mcg contiene: Lubiprostona 24 mcg, Excipientes: Triglicéridos de cadena media, Gelatina, Sorbitol solución de sorbitán, FD&C Rojo N° 40 (E129), D&C Amarillo N° 10, Opacode WB Negro Agua Purificada c.s

Posología y Modo de Administración: Ver prospecto interno.

Conservar en el envase original a temperatura ambiente a 25°C (rango permitido: entre 15°C a 30°C). Proteger de la luz y temperaturas extremas. No congelar.
Al igual que otros medicamentos mantener alejado de la vista y el alcance de los niños.

Elaborado por: Catalent Pharma Solutions, LLC, San Petersburgo, Florida, Estados Unidos
Acondicionado por Packaging Coordinators, LLC, Filadelfia, Pensilvania, Estados Unidos

Importado por Takeda Pharma S.A., Tronador 4890 C1430DNN CABA
Dirección Técnica: Farmacéutica Sonia Sutter
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° XXXXX

Lote N°:

Vencimiento:

Fecha de la última revisión:

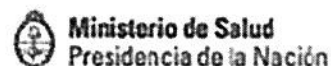
* **AMITIZA®** (Lubiprostona) 24 mcg Cápsulas Blandas se presenta en:
Frascos de polietileno de alta densidad con tapa conteniendo 60 y 100 cápsulas blandas, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.



SUTTER Sonia Claudia
CUIL 27252573912



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



23 de agosto de 2018

DISPOSICIÓN N° 8493

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 58788

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000375-17-5

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica	Troquel
LUBIPROSTONA 8 mcg COMO LUBIPROSTONA - CAPSULA BLANDA	653455
LUBIPROSTONA 24 mcg - CAPSULA BLANDA	653468

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

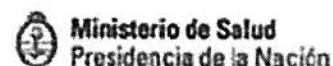
INAL
Estados Unidos 25
(C1087AA1), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



SORRENTINO LLADO Yamila
Ayelen
CUIL 27319639956



Buenos Aires, 21 DE AGOSTO DE 2018.-

DISPOSICIÓN N° 8493

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 58788

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Titular de especialidad medicinal: TAKEDA PHARMA S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 6204

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: AMITIZA

Nombre Genérico (IFA/s): LUBIPROSTONA

Concentración: 8 mcg

Forma farmacéutica: CAPSULA BLANDA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

LUBIPROSTONA 8 mcg

Excipiente (s)

TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 99,992 mg
 GELATINA 75,17 mg
 SOLUCION DE SORBITOL SORBITAN 26,31 mg
 DIOXIDO DE TITANIO E 171 0,95 mg
 OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,04 mg
 AGUA PURIFICADA CSP trazas
 TINTA DE IMPRESION OPACODE WB NEGRO trazas
 TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA (LECITINA 1% AGREGADA) CSP trazas
 ETANOL DESNATURALIZADO / PHOSAL 53 MCT CSP trazas
 NITROGENO trazas

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA: FRASCOS CONTENIENDO 60 CÁPSULAS BLANDAS

Contenido por envase secundario: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA: FRASCOS CONTENIENDO 60 CÁPSULAS BLANDAS

Presentaciones: 60

Período de vida útil: 48 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE A 25°C (RANGO PERMITIDO: ENTRE 15°C A 30°C). PROTEGER DE LA LUZ Y TEMPERATURAS EXTREMAS. NO CONGELAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A06AX03

Acción terapéutica: Tratamiento de la constipación - Activador del canal de cloruro.
(Clasificación ATC A06AX03)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: AMITIZA® está indicado para el tratamiento de: • Constipación idiopática crónica (CIC) en adultos. • Constipación inducida por opioides (OIC) en adultos con dolor crónico no cancerígeno, incluyendo a los pacientes con dolor crónico relacionado a un cáncer previo o a un tratamiento que no requiere un aumento periódico de la dosificación opioide (por ejemplo: semanal). • Síndrome de intestino irritable con constipación (IBS-C) en mujeres = de 18 años. No se ha establecido la eficacia de AMITIZA® en pacientes con OIC tratados con opioides del difenilheptano (por ejemplo, metadona).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC	2725 SCHERER DRIVE NORTH, SAN PETERSBURGO	FLORIDA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PACKAGING COORDINATORS, LLC	3001 RED LION ROAD, FILADELFIA	PENSILVANIA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PACKAGING COORDINATORS, LLC	3001 RED LION ROAD, FILADELFIA	PENSILVANIA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TAKEDA PHARMA S.A.	2392/2015	AVENIDA CIRCUNVALACION Y DEL ARADO, TAPIALES	MERCADO CENTRAL - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Nombre comercial: AMITIZA

Nombre Genérico (IFA/s): LUBIPROSTONA

Concentración: 24 mcg

Forma farmacéutica: CAPSULA BLANDA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)

LUBIPROSTONA 24 mcg

Excipiente (s)Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

<p>GELATINA 75,17 mg SOLUCION DE SORBITOL SORBITAN 26,31 mg AGUA PURIFICADA CSP trazas TINTA DE IMPRESION OPACODE WB NEGRO trazas NITROGENO trazas TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA (LECITINA 1% AGREGADA) CSP trazas ETANOL DESNATURALIZADO / PHOSAL 53 MCT CSP trazas TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA 99,976 mg COLORANTE ROJO ALLURA FD&C N° 40 (CI 16035) 0,002 mg COLORANTE D Y C AMARILLO N°10 0,002 mg</p>
--

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD CON TAPA

Contenido por envase primario: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA:FRASCOS CONTENIENDO 60 Y 100 CÁPSULAS BLANDAS, SIENDO ESTE ÚLTIMO DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Contenido por envase secundario: FRASCOS DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD CON TAPA:FRASCOS CONTENIENDO 60 Y 100 CÁPSULAS BLANDAS, SIENDO ESTE ÚLTIMO DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO.

Presentaciones: 60, 100 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 48 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURA AMBIENTE A 25°C (RANGO PERMITIDO: ENTRE 15°C A 30°C). PROTEGER DE LA LUZ Y TEMPERATURAS EXTREMAS. NO CONGELAR.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: A06AX03

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Acción terapéutica: Tratamiento de la constipación - Activador del canal de cloruro.
(Clasificación ATC A06AX03)

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: AMITIZA® está indicado para el tratamiento de: • Constipación idiopática crónica (CIC) en adultos. • Constipación inducida por opioides (OIC) en adultos con dolor crónico no cancerígeno, incluyendo a los pacientes con dolor crónico relacionado a un cáncer previo o a un tratamiento que no requiere un aumento periódico de la dosificación opioide (por ejemplo: semanal). • Síndrome de intestino irritable con constipación (IBS-C) en mujeres = de 18 años. No se ha establecido la eficacia de AMITIZA® en pacientes con OIC tratados con opioides del difenilheptano (por ejemplo, metadona).

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
CATALENT PHARMA SOLUTIONS, LLC	2725 SCHERER DRIVE NORTH, SAN PETERSBURGO	FLORIDA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PACKAGING COORDINATORS, LLC	3001 RED LION ROAD, FILADELFIA	PENSILVANIA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
PACKAGING COORDINATORS, LLC	3001 RED LION ROAD, FILADELFIA	PENSILVANIA	ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AA1), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
TAKEDA PHARMA S.A.	2392/2015	AVENIDA CIRCUNVALACION Y DEL ARADO, TAPIALES	MERCADO CENTRAL - BUENOS AIRES	ARGENTINA

País de elaboración: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de origen: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

País de procedencia del producto: ESTADOS UNIDOS (ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000375-17-5



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA