



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-12817-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 20 de Diciembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-004630-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004630-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MIRVASO / BRIMONIDINA TARTRATO Forma farmacéutica y concentración: GEL TOPICO, BRIMONIDINA TARTRATO 0,5%/g, aprobada por Certificado N° 57.349.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GALDERMA ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MIRVASO / BRIMONIDINA TARTRATO Forma farmacéutica y concentración: GEL TOPICO, BRIMONIDINA TARTRATO 0,5%/g, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-19418959-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-19419190-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.349, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004630-17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.12.20 09:03:58 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
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=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.20 09:04:00 -0300

ORIGINAL

Prospecto para el Paciente



Industria francesa

Venta Bajo Receta

MIRVASO
BRIMONIDINA TARTRATO 0,5%
GEL TÓPICO

Uso tópico

Importante: MIRVASO es para usar en el rostro. No utilizar MIRVASO en los ojos, boca o vagina.

Si alguien, especialmente un niño, traga accidentalmente MIRVASO puede sufrir graves reacciones adversas y debe ser tratado en un hospital. Consiga ayuda médica inmediatamente si usted, un niño u otra persona ingieren MIRVASO y presenta cualquiera de estos síntomas: pérdida de energía, dificultad para respirar o para de respirar, baja frecuencia cardiaca, confusión, transpiración, agitación, espasmos musculares o convulsiones.

FÓRMULA

Cada 100 g contiene:

Brimonidina tartrato 0,5 g (equivalente a 0,33 g de brimonidina base)

Excipientes: carbomer, metilparabeno, fenoxietanol, glicerina, dióxido de titanio, propilenglicol, hidróxido de sodio y agua purificada c.s.p.100 g

Mirvaso es un gel blanco opaco a amarillo claro.

INDICACIONES:

MIRVASO gel tópico es una medicación con receta médica que se utiliza sobre la piel (tópico) para el tratamiento del eritema facial persistente (no transitorio) de la rosácea en adultos mayores de 18 años.

INSTRUCCIONES DE APLICACIÓN Y USO

Utilice este medicamento siempre exactamente igual a como le fue prescrito por el médico.

Una aplicación diaria en el rostro.

Sólo para uso cutáneo.

La dosis máxima diaria recomendada es de hasta 1 g de gel en peso total, o 5 pequeñas cantidades de producto, del tamaño de una perla.

El tratamiento puede ser iniciado con una menor cantidad de gel (menor que el máximo) durante al menos una semana. La cantidad de gel puede entonces aumentarse gradualmente, con base a la tolerancia y la respuesta del paciente.

El producto deberá aplicarse de manera uniforme y suave como una delgada capa en todo el rostro,

Pág. 1 de 14

IF-2017-19410-00000-PSI--DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL



evitando el contacto con los ojos, párpados, labios, boca y membranas del interior de la nariz. Mirvaso se debe aplicar en el rostro solamente.

Solo pueden usarse cosméticos después de que MIRVASO se haya secado.

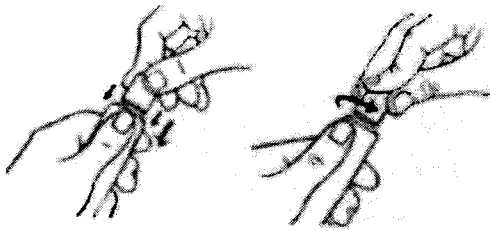
Deberá lavarse las manos inmediatamente después de aplicar MIRVASO para evitar el contacto accidental con los ojos y la boca.

Si olvidó utilizar Mirvaso:

MIRVASO funciona sobre una base diaria, comenzando desde el primer día de tratamiento. Por lo tanto, si pierde una dosis diaria, el enrojecimiento no se reducirá durante ese día en cuestión, sin embargo, no afectará a la capacidad de MIRVASO de reducir el enrojecimiento facial la próxima vez que lo aplique. No utilice una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

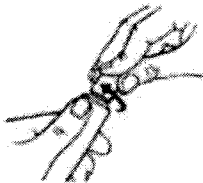
Cómo abrir el tubo con tapa de seguridad para niños:

Para evitar derrames, no apriete el tubo al abrirlo o al cerrarlo. Presione la tapa hacia abajo y gire en el sentido contrario al de las agujas del reloj (a la izquierda). A continuación, extraiga la tapa tirando de ella.



Cómo cerrar el tubo con tapa de seguridad para niños:

Presione hacia abajo y gire en el sentido de las agujas del reloj (a la derecha).



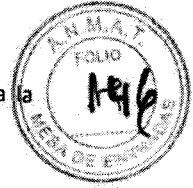
PRECAUCIONES

Consulte con su médico antes de utilizar MIRVASO:

- Si su piel está irritada o presenta heridas abiertas.
- Si tiene problemas cardiacos.
- Si tiene depresión, problemas circulatorios o un flujo sanguíneo reducido al cerebro o al corazón, trastornos en la presión sanguínea, problemas circulatorios o flujo sanguíneo reducido a las manos, pies o piel, o síndrome de Sjögren (enfermedad autoinmune sistémica)

Ileana Mangioli APN-DERM#ANMAT
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL



que se caracteriza por afectar principalmente a las glándulas exocrinas que conduce a la aparición de sequedad).

- Si tiene o ha tenido problemas hepáticos o renales en el pasado.
- En caso de irritación grave o alergia por contacto, o si le parece que el enrojecimiento se empeora con el uso, deje de utilizar MIRVASO y consulte con su médico.
- MIRVASO está indicado solamente para uso externo. No se debe aplicar cerca de los ojos.
- No ingerir.

Evite aplicar MIRVASO en las siguientes zonas: ojos y párpados, boca, labios y membrana mucosa del interior de la nariz. Si esto ocurre, lave de inmediato dichas zonas con abundante agua.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, piensa que puede estar embarazada o está planeando tener un bebé, consulte con su médico antes de utilizar este medicamento.

Mantener fuera del alcance de los niños.

Uso pediátrico: Mirvaso no debe utilizarse en niños menores de 18 años de edad.

CONTRAINDICACIONES:

No utilice este producto en menores de 18 años. No utilice MIRVASO si es alérgico a la brimonidina o a alguno de los ingredientes que componen este medicamento.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS

Informe a su médico si está utilizando alguno de los siguientes medicamentos:

- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO, una clase de antidepresivos), dado que podrían provocar hipotensión (presión sanguínea reducida).
- Anestésicos, sedantes, narcóticos barbitúricos o si consume alcohol con frecuencia.
- Medicamentos que pueden afectar al metabolismo y la absorción de aminas circulantes, por ejemplo: clorpromazina, metilfenidato y reserpina.
- Tratamientos concomitantes que pudieran interferir en la actividad de MIRVASO (por ejemplo, isoprenalina o prazosina).
- Agonistas del receptor adrenérgico alfa vía oral o transdérmica (por ejemplo, clonidina)
- Medicamentos antihipertensivos/ glucósidos cardíacos: la brimonidina puede reducir la presión sanguínea en algunos pacientes. Se recomienda tener precaución en el uso de drogas tales como betabloqueadores, antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos.

Tales medicamentos pueden influir en su tratamiento con MIRVASO.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

Al igual que otros medicamentos, éste puede tener efectos adversos, aunque no en todas las personas.

De acuerdo a los estudios clínicos, pueden ocurrir las siguientes reacciones:

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Rubefacción (enrojecimiento temporal de la piel)
- Eritema (enrojecimiento)

Pág. 3 de 14

ANA M. MANGHISI
IF-2017 90 Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A. DERM#ANMAT

ORIGINAL



- Picazón (prurito)
- Sensación de ardor en la piel

Generalmente se trata de reacciones adversas transitorias, de leves a moderadas, y, por lo general, no requieren la interrupción del tratamiento.

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dolor de cabeza
- Hormigueo o picazón
- Edema (hinchazón) de los párpados
- Congestión nasal
- Sequedad de boca
- Rosácea
- Dermatitis
- Irritación de la piel
- Piel caliente
- Dermatitis de contacto o dermatitis alérgica de contacto
- Piel seca
- Dolor en la piel
- Molestia en la piel
- Erupción papular
- Acné
- Sensación de calor
- Frialdad en las extremidades

Durante el período posterior a la comercialización, se han reportado otras reacciones adversas:
Frecuentes: Empeoramiento del enrojecimiento, rubefacción, sensación de ardor en la piel y palidez en la zona de aplicación.

Poco frecuentes: Hinchazón de cara y urticaria.

Raras: Hipotensión y angioedema.

Si tuviera algún efecto adverso, consulte con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso no incluido en este prospecto.

Argentina: «Este medicamento ha sido prescrito solamente para su problema médico actual. No está indicado para otras personas».

Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIFICACIÓN

Si utiliza más Mirvaso de lo debido:

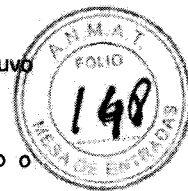
No se han reportado casos de sobredosificación con Mirvaso aplicado a la piel en adultos durante los estudios clínicos. La aplicación de más de la dosis diaria recomendada en un periodo de 24 horas podría producir irritación en la piel u otros efectos secundarios en la zona de aplicación. Dosis repetidas dentro del mismo periodo de 24 horas podrían resultar en efectos secundarios no observados previamente con el uso normal en estudios clínicos como, por ejemplo, presión sanguínea reducida o somnolencia. Contacte con su médico para que le indique las medidas que deberán adoptarse. Si usted, o alguna otra persona, ingieren accidentalmente MIRVASO, podría desarrollar una baja presión sanguínea, fatiga, vómitos, somnolencia, latidos irregulares o más lentos, contracción de pupilas, respiración lenta, hipotonía, baja temperatura corporal y convulsiones. Póngase en contacto con su médico inmediatamente o acuda al servicio de urgencias

Pág. 4 de 14

IF-2017-19410490-11RN-DETS#ANMAT
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

de un hospital rápidamente. Lleve el medicamento consigo, de modo que el médico sepa qué estuvo tomando.



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

Hospital de pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666 / 4962-2247 .

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / (011) 4658-7777.

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN: Tubos de 2 g, 10 g y 30 g.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura ambiente no superior a 30 °C. No congelar

Una vez abierto el envase, el producto es estable por 6 meses.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Fabricado por:

LABORATORIOS GALDERMA - Zone Industrielle de Montdésir 74540 – Alby sur Chéran – Francia

Argentina:

Importado y distribuido por Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Centro Industrial Garín, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.349

Directora Técnica: María Eugenia Schiatti - Farmacéutica.

Uruguay: Importado y Distribuido por Gramon Bagó de Uruguay S.A. Uso tópico dérmico.

Paraguay: La Química Farmacéutica S.A.; Avda. Venezuela N°740, Teléfono N°: 595 21 222 391, Asunción –Paraguay.


ANA M. MANGHISI
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19419190-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Septiembre de 2017

Referencia: inf para el paciente Certif 57349

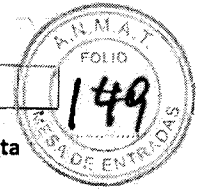
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

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=CUIT 30715117564
Date: 2017.09.07 11:16:25 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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=CUIT
30715117564
Date: 2017.09.07 11:16:25 -03'00'

ORIGINAL
Prospecto para el Profesional



Industria francesa

Venta bajo receta

MIRVASO
BRIMONIDINA TARTRATO 0,5%
GEL TÓPICO

Uso tópico

FÓRMULA

Cada 100 g contienen:

Tartrato de brimonidina 0,5 g (equivalente a 0,33g de brimonidina base)

Excipientes (carbomer, metilparabeno, fenoxietanol, glicerina, dióxido de titanio, propilenglicol, hidróxido de sodio y agua purificada) c.s.p.100 g

Mirvaso es un gel blanco opaco a amarillo claro.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción: la brimonidina es un agonista del receptor adrenérgico alfa 2, que es 1.000 veces más selectivo para el receptor adrenérgico alfa 2 que para el receptor adrenérgico alfa 1. La aplicación facial cutánea de Mirvaso reduce el eritema mediante la vasoconstricción directa en los vasos sanguíneos cutáneos.

Absorción: la absorción de brimonidina del gel MIRVASO fue evaluada en un ensayo clínico en 24 sujetos adultos con eritema facial asociado con la rosácea. Todos los sujetos participantes recibieron una aplicación tópica cutánea una vez al día de 1 gramo del gel MIRVASO durante 29 días. Después de la aplicación cutánea repetida de Mirvaso en la piel del rostro, no se observó acumulación del medicamento en el plasma durante todo el tratamiento: el promedio más alto de la concentración plasmática máxima (Cmax) y el área bajo la curva de concentración - tiempo (ABC) fue en el Día 15, con los valores de Cmax y ABC (\pm desviación estándar) de 46 ± 62 pg/mL y 417 ± 264 pg.hr/mL, respectivamente.

Distribución: no se realizó ningún estudio de unión a proteínas con la brimonidina.

Metabolismo: la brimonidina es ampliamente metabolizada por el hígado.

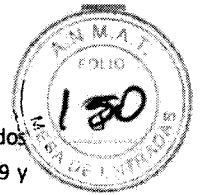
Excreción: la excreción urinaria es la principal vía de eliminación de la brimonidina y sus metabolitos.

Eficacia clínica: La eficacia de MIRVASO en el tratamiento del eritema facial de la rosácea de moderado a grave fue demostrada en dos ensayos clínicos ciegos, aleatorizados, controlados con vehículo, de diseño idéntico.

El eritema de moderado a grave se ha definido como de 3 grados o superior en la escala Evaluación del Eritema por el Especialista (CEA, por su sigla en inglés) y la Autoevaluación del Paciente (PSA, por su sigla en inglés) – escalas de 5 puntos.

Estos estudios fueron realizados en 553 sujetos de 18 años y mayores, a los que se les administró, una vez al día durante 4 semanas, o bien MIRVASO, o bien el gel vehículo. De estos sujetos, 539 completaron 29 días de tratamiento y fueron incluidos en el análisis de eficacia en el día 29.

ORIGINAL



El criterio de valoración principal (éxito combinado de 2 grados) se ha definido como mejora de 2 grados en la Evaluación del eritema por el especialista (CEA) y la Autoevaluación del paciente (PSA) a las 3, 6, 9 y 12 horas del día 29.

Los resultados de ambos estudios clínicos demostraron que MIRVASO resultó ser notablemente más eficaz ($p < 0,001$) en la reducción del eritema facial de la rosácea que el gel vehículo cuando se aplicaba una vez al día durante 29 días (criterio de valoración principal, consulte la Tabla 1).

Para el subconjunto de población de pacientes con eritema grave en el día 1 de referencia (pacientes con grado 4 de CEA o PSA) que representaban el 26 % de los sujetos incluidos, el resultado del criterio de valoración principal del día 29 fue similar al observado en la población global (consulte la Tabla 2) y fueron estadísticamente significativos para ambos estudios combinados ($p = 0,003$).

Asimismo, para la población global, Mirvaso ha demostrado superioridad estadística ($p < 0,001$) sobre el gel vehículo respecto a la rápida aparición inicial de un efecto clínicamente significativo (éxito combinado de 1 grado para CEA y PSA) después de la primera aplicación a los 30 minutos en el día 1 (criterio de valoración secundario del 27,9 % versus 6,9 % para el estudio 1 y 28,4 % versus 4,8 % para el estudio 2) y a la consecución de un efecto clínicamente significativo (éxito combinado de 1 grado para CEA y PSA) el día 29 (criterio de valoración terciario, consulte la Tabla 3).

La CEA y la PSA se definieron de este modo:

CEA: Evaluación del eritema por el especialista: 0=Piel normal sin signos de eritema, 1=Casi normal, enrojecimiento ligero 2=Eritema leve; enrojecimiento claro, 3=Eritema moderado + enrojecimiento marcado y 4=Eritema grave + enrojecimiento intenso

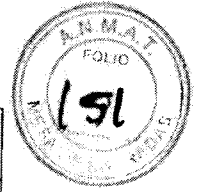
PSA: Autoevaluación del paciente: 0=Sin enrojecimiento, 1=Enrojecimiento muy leve, 2=Enrojecimiento leve, 3=Enrojecimiento moderado y 4=Enrojecimiento grave.

Tabla 1: Porcentaje de sujetos con una mejora de 2 grados en CEA y PSA (población ITT)

Éxito, día 29	Estudio 1	
	Gel MIRVASO n=129	Gel vehículo n=131
3 horas después de la aplicación	31,5 %	10,9 %
6 horas después de la aplicación	30,7 %	9,4 %
9 horas después de la aplicación	26,0 %	10,2 %
12 horas después de la aplicación	22,8 %	8,6 %
Valor de p el día 29	<0,001	

Éxito, día 29	Estudio 2	
	Gel MIRVASO n=148	Gel vehículo n=145
3 horas después de la aplicación	25,4 %	9,2 %
6 horas después de la aplicación	25,4 %	9,2 %
9 horas después de la aplicación	17,6 %	10,6 %

ORIGINAL



12 horas después de la aplicación	21,1 %	9,9 %
Valor de p el día 29	<0,001	-

Tabla 2: Porcentaje de sujetos con eritema grave el día de referencia 1 (CEA o PSA de Grado 4) con mejoras tanto en la CEA como en la PSA

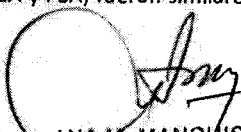
Éxito, día 29	Estudio 1 + Estudio 2	
	Gel MIRVASO n=79	Gel vehículo n=63
3 horas después de la aplicación	22,8 %	9,5 %
6 horas después de la aplicación	26,6 %	7,9 %
9 horas después de la aplicación	20,3 %	11,1 %
12 horas después de la aplicación	21,5 %	4,8 %
Valor de p el día 29	0,003	-

Tabla 3: Porcentaje de pacientes con una mejora de 1 grado en la CEA y la PSA (población ITT)

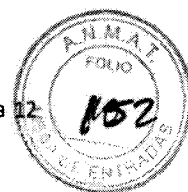
Éxito, día 29	Estudio 1	
	Gel MIRVASO n=129	Gel vehículo n=131
3 horas después de la aplicación	70,9 %	32,8 %
6 horas después de la aplicación	69,3 %	32,0 %
9 horas después de la aplicación	63,8 %	29,7 %
12 horas después de la aplicación	56,7 %	30,5 %
Valor de p el día 29	<0,001	-

Éxito, día 29	Estudio 2	
	Gel MIRVASO n=148	Gel vehículo n=145
3 horas después de la aplicación	71,1 %	40,1 %
6 horas después de la aplicación	64,8 %	43,0 %
9 horas después de la aplicación	66,9 %	39,4 %
12 horas después de la aplicación	53,5 %	40,1 %
Valor de P el día 29	<0,001	-

Los resultados de un estudio abierto a largo plazo en 449 pacientes, con tratamiento continuo de hasta un año, confirmaron que el uso regular de Mirvaso es seguro y eficaz. Las reducciones diarias en el eritema durante el primer mes de consumo (según las mediciones de las escalas CEA y PSA) fueron similares a las


 IF-2017ANA 1894-19-AN DERMA#ANMAT
 Co-Directora Técnica
 GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL



observadas en los ensayos controlados. Estas reducciones se consiguieron por un período de hasta 12 meses, sin pérdida aparente de efecto con el paso del tiempo.

El uso concomitante de Mirvaso con otros medicamentos para el tratamiento de lesiones inflamatorias de la rosácea no se ha investigado sistemáticamente. Sin embargo, en el estudio abierto a largo plazo, la eficacia y la seguridad de Mirvaso, tal como se ha descrito anteriormente, no se han visto afectadas por el uso concomitante de cosméticos u otros medicamentos (por ejemplo, metronidazol cutáneo, ácido acelaico cutáneo y tetraciclinas orales, incluida la doxiciclina de dosis baja) para el tratamiento de las lesiones inflamatorias de la rosácea en la subpoblación afectada (131/449 pacientes del estudio utilizaron medicamentos concomitantes para la rosácea).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

La aplicación facial vía tópica de Brimonidina tartrato, reduce el eritema a través de la vasoconstricción cutánea directa.

Código ATC: D11AX21

INDICACIONES:

MIRVASO está indicado para el tratamiento tópico del eritema facial persistente (no transitorio) de la rosácea en adultos a partir de los 18 años.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Modo de administración: vía tópica dérmica.

Una aplicación diaria en el rostro. Sólo para uso cutáneo.

El tratamiento puede ser iniciado con una menor cantidad de gel (menor que el máximo) durante al menos una semana. La cantidad de gel puede entonces aumentarse gradualmente, con base a la tolerancia y la respuesta del paciente.

La dosis diaria máxima recomendada es de 1g de gel en peso total, o 5 pequeñas cantidades de producto, del tamaño de una perla. El gel MIRVASO deberá aplicarse de manera suave y uniforme en una capa fina en todo el rostro (frente, barbilla, nariz y mejillas), evitando los ojos, párpados, labios, boca y membranas de la nariz interna. MIRVASO se debe aplicar en el rostro solamente. Las manos deberán lavarse inmediatamente después de la aplicación del gel MIRVASO.

No es apto para una administración vía oral o vía oftálmica, ni para uso intravaginal.

CONTRAINDICACIONES:

Menores de 18 años.

En casos de eritema por causa de lupus y dermatitis de contacto. Hipersensibilidad a la brimonidina tartrato o cualquier otro componente de la fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

El uso concomitante de agonistas de receptores adrenérgicos alfa sistémicos puede potenciar los efectos no deseados de esta clase de medicamentos en pacientes:

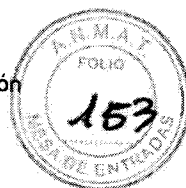
- con enfermedades cardiovasculares graves, inestables o sin controlar.

Pág. 9 de 14

ANA M. MANGHISI
IF-2017-19418950-2017-00000000-ANMAT
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL

- con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática, trombangitis obliterante, esclerodermia o síndrome de Sjögren.



Mantener fuera del alcance de los niños.

Eritema y Rubefacción:

Algunos individuos en los ensayos clínicos discontinuaron el uso de MIRVASO debido al eritema o la rubefacción. El efecto de MIRVASO empieza a disminuir horas después de su aplicación. Algunos individuos en los ensayos clínicos informaron que el eritema y la rubefacción volvieron a aparecer con una gravedad mayor en comparación a la gravedad del punto de partida (ver reacciones adversas). En la mayoría de los casos se observó a las 2 primeras semanas del inicio del tratamiento.

Se ha producido rubefacción de forma intermitente en algunos individuos tratados con MIRVASO. La aparición de la rubefacción en relación con la aplicación de MIRVASO varió, desde aproximadamente 30 minutos a varias horas. En la mayoría de estos casos, el eritema y la rubefacción desaparecieron luego de la discontinuación de MIRVASO.

Precauciones adicionales:

Se debe tener precaución en caso de insuficiencia hepática o renal ya que no se han realizado estudios con Mirvaso gel para esta población de pacientes. Evitar el contacto accidental con ojos y boca. Se debe reportar al médico cualquier reacción adversa. Los agonistas receptores adrenérgicos alfa-2 deben utilizarse con precaución en pacientes con depresión, hipertensión, hipotensión ortostática o tromboflebitis obliterante. Mirvaso gel contiene metilparahidroxibenzoato (E218) que puede provocar reacciones alérgicas (posiblemente retardadas) y propilenglicol que puede causar irritación de la piel. Mirvaso gel puede utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial para la madre justifique el riesgo potencial para el feto.

MIRVASO no debe aplicarse sobre piel irritada ni sobre heridas abiertas.

MIRVASO no debe aplicarse cerca de los ojos.

Es importante informar al paciente para no exceder la dosis y frecuencia de aplicación: 1 vez por día en una capa fina.

PRECAUCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo

Los datos sobre el uso de brimonidina en mujeres embarazadas son escasos o inexistentes. Los estudios en animales no indican ningún efecto perjudicial, directo o indirecto, con respecto a la toxicidad reproductiva.

Brimonidina tartrato no resultó teratogénica cuando se administró en dosis orales de hasta 2,5 mg/kg/día en ratas embarazadas y 5 mg/kg/día en conejas embarazadas durante la gestación. En los estudios sobre toxicidad reproductiva y desarrollo realizados en ratas con dosis orales de hasta 1 mg/kg/día no se observaron cambios en la fertilidad o en el desarrollo pre y postnatal, ni tampoco daños en el feto.

No existen estudios adecuados ni controlados realizados sobre el uso del gel MIRVASO en mujeres embarazadas. Dado que los estudios en la reproducción de los animales no siempre son capaces de

ORIGINAL



predecir la respuesta en humanos, el gel MIRVASO debería utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre justificar el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la brimonidina tartrato se excreta en la leche humana. No obstante, estudios en animales han demostrado que la brimonidina tartrato y algunos de sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. No se puede excluir el posible riesgo para los recién nacidos / bebés. En ausencia de datos sobre humanos, el gel MIRVASO no debería utilizarse durante la lactancia. Debido al potencial de reacciones adversas graves del gel MIRVASO en niños lactantes, y debería decidirse entre la interrupción de la lactancia o la interrupción del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre. Como medida de precaución es preferible evitar el uso de MIRVASO durante la lactancia.

USO PEDIATRICO

Mirvaso no debe utilizarse en niños menores de 18 años.

INTERACCIONES CON FÁRMACOS Y OTRO TIPO DE INTERACCIONES:

No se han llevado a cabo estudios de interacción entre medicamentos.

No se dispone de datos relativos al nivel de catecolaminas circulantes tras la administración del gel MIRVASO. No obstante, se recomienda precaución en pacientes con tratamientos que afecten al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes como, por ejemplo, clorpromazina, metilfenidato y reserpina.

Se recomienda precaución al iniciar o modificar la dosis de cualquier medicamento sistémico administrado de forma concomitante (independientemente de la forma farmacéutica), y que pueda interactuar con agonistas de receptores adrenérgicos alfa o interferir con su actividad, es decir, agonistas o antagonistas de receptores adrenérgicos (por ejemplo, isoprenalina o prazosina).

Antihipertensivos/ glucósidos cardíacos

Los agonistas alfa 2, como clase, pueden reducir la presión sanguínea. Se recomienda tener precaución en el uso de drogas tales como betabloqueadores, antihipertensivos y/o glucósidos cardíacos.

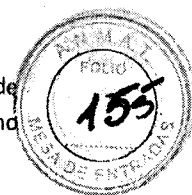
Depresores del Sistema Nervioso Central

Considerar la posibilidad de un efecto acumulativo o potenciador con depresores del SNC (alcohol, barbitúricos, narcóticos, sedantes o anestésicos).

Inhibidores de la Monoamino Oxidasa

Los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) podrían interferir teóricamente con el metabolismo de la brimonidina y resultar potencialmente en un efecto secundario sistémico aumentado, como la hipotensión. Se recomienda precaución en pacientes tratados con inhibidores de la MAO que pueden afectar al metabolismo y a la absorción de aminas circulantes.

ORIGINAL



La brimonidina puede causar reducciones clínicamente insignificantes en la presión sanguínea de algunos pacientes. Por este motivo, se aconseja precaución cuando se tomen medicamentos como antihipertensivos o glucósidos cardíacos de forma concomitante con la brimonidina.

ALTERACIONES DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han observado.

PRECAUCIÓN RELACIONADA CON LOS EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y FERTILIDAD:

Los datos no clínicos no revelaron un riesgo especial en humanos, según los estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad sistémica y cutánea a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad a la reproducción y al desarrollo.

EFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más comúnmente descritas son eritema, sensación de ardor en la piel y rubefacción, las cuales se produjeron en el 1,2 % - 3,3 % de los pacientes de estudios clínicos.

Generalmente, son de carácter leve a moderado y, por lo general, no requieren la interrupción del tratamiento. No se observaron diferencias significativas en los perfiles de seguridad con pacientes ancianos y pacientes entre 18 y 65 años.

En algunos pacientes de los ensayos clínicos, se informó de que, varias horas después de la aplicación, el eritema había empeorado, en comparación con la gravedad en la base de referencia (es decir, antes del inicio del tratamiento).

Tabla de Reacciones Adversas

Las reacciones adversas están clasificadas por sistema de clase de órganos y por frecuencia de la siguiente manera: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), de frecuencia no conocida (no pueden calcularse a partir de los datos disponibles) y se notificaron con el uso de MIRVASO en estudios clínicos.

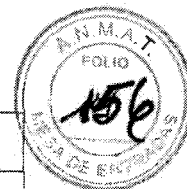
Tabla 1 – Reacciones Adversas

Sistema de clase de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea Parestesias
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Edema palpebral
Trastornos vasculares	Frecuentes	Rubefacción
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco frecuentes	Congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Boca seca
Trastornos de la piel y de los tejidos subcutáneos	Frecuentes	Eritema Prurito Sensación de ardor en la

Pág. 12 de 14

IF-2017-19418939-APN/DIRM#ANMAT
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL



		piel
	Poco frecuentes	Rosácea Dermatitis Irritación de la piel Piel caliente Dermatitis de contacto Dermatitis alérgica de contacto, Piel seca Dolor en la piel Molestias en la piel Erupción papular Acné
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Sensación de calor Friedad periférica

Durante el período posterior a la comercialización se han reportado otras reacciones adversas:
Frecuentes: empeoramiento del enrojecimiento, rubefacción, sensación de ardor en la piel y palidez en la zona de aplicación.
Poco frecuentes: hinchazón de cara y urticaria.
Raras: hipotensión y angioedema.

SOBREDOSIFICACION:

No hay información disponible respecto a la sobredosis en adultos con MIRVASO. Se ha descrito que la sobredosificación oral de otros agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 provoca síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargo, sedación, bradicardia, arritmias, miosis, apnea, hipotonía, hipotermia, depresión respiratoria y convulsiones.

El tratamiento de una sobredosis incluye terapia de soporte y sintomática; se deben mantener abiertas las vías aéreas.

Argentina: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666/ 4962-2247; Hospital A. Posadas (011) 4654-6648/ (011) 4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

Reacciones adversas graves luego de la ingesta de MIRVASO

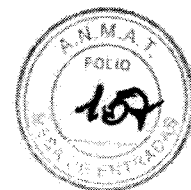
Se han notificado efectos adversos graves a raíz de una ingestión accidental del gel MIRVASO por los dos hijos pequeños de un sujeto que participaba en un estudio clínico.

Los niños presentaron síntomas compatibles con sobredosis orales de agonistas alfa2 en niños pequeños previamente notificados.

PRESENTACIÓN: Tubos de 2 g, 10 g y 30 g.


ANA M. MANGHISI
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.

ORIGINAL



CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

Almacenar a temperatura ambiente no superior a 30°C. No congelar.

La vida útil es de 24 meses. Una vez abierto el envase, el producto es estable por 6 meses.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por: LABORATOIRES GALDERMA - Zone Industrielle de Montdésir 74540 – Alby sur Chéran
– Francia

Argentina: importado y distribuido por Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5, Centro Industrial Garín, Garín, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.349

Directora Técnica: María Eugenia Schiatti - Farmacéutica.

Uruguay: Importado y Distribuido por Gramon Bagó de Uruguay S.A. Uso tópico dérmico.

Paraguay: La Química Farmacéutica S.A.; Avda. Venezuela N°740, Teléfono N°: 595 21 222 391, Asunción –Paraguay.

Chile: importado y distribuido por Galderma Chile Laboratorios Ltda.

Colombia: importado y distribuido por Galderma de Colombia S.A., Bogotá D.C.

Registro sanitario n° INVIMA 2014M-0015283.

Ecuador: Distribuido por QUIFATEX S.A., Quito, Av. 10 de agosto 10640 y Manuel Zambrano - Tel (593-2) 396 1900 Registro sanitario: 1044-MEE-0615


ANA M. MANGHISI
Co-Directora Técnica
GALDERMA ARGENTINA S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-19418959-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 7 de Septiembre de 2017

Referencia: prospectos 4630-17-7 Certif 57349

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

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=CUIT 30715117584
Date: 2017.09.07 11:15:28 -03'00'

Federico Pastore
Asistente técnico
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
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=CUIT
30715117584
Date: 2017.09.07 11:15:29 -03'00'