



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

DISPOSICIÓN N° 0593

BUENOS AIRES, 21 ENE 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-016294-13-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GALDERMA ARGENTINA 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 N° 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley N° 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto N° 177/93) y normas complementarias.

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de



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

DISPOSICIÓN N° **0593**

Gestión de Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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 precedentemente citadas.

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 Nros 1.490/92 y 1.271/13.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N° 0593

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 MIRVASO y nombre/s genérico/s TARTRATO DE BRIMONIDINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3. por GALDERMA ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º.- Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º.- 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 5º.- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya



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

DISPOSICIÓN N° **0593**

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 y de control correspondiente.

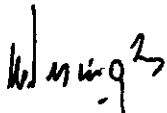
ARTICULO 6º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º.- Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-016294-13-4

DISPOSICIÓN N°

0593


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

0593

Nombre comercial: MIRVASO.

Nombre/s genérico/s: TARTRATO DE BRIMONIDINA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: G PRODUCTION INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 19400 ROUTE TRANSCANADIENSE,
BAIE D`URFE, QC, H9X 3S4, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 9 KM. 37,5
CALLE MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARIN, GARIN, PROVINCIA DE
BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: GEL TOPICO.

Nombre Comercial: MIRVASO.

Clasificación ATC: D11AX21.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO TOPICO DEL
ERITEMA FACIAL PERSISTENTE (NO TRANSITORIO) DE ROSACEA EN ADULTOS
A PARTIR DE LOS 18 AÑOS.



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

0593

Concentración/es: 0.5 % de TARTRATO DE BRIMONIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: TARTRATO DE BRIMONIDINA 0.5%.

Excipientes: PROPILENGLICOL 5.5 %, DIOXIDO DE TITANIO 0.0625 %, GLICERINA 5.5 %, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=6, METILPARABENO 0.1 %, CARBOMER 1.25 %, FENOXIETANOL 0.4 %, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 %.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA CUTANEA.

Envase/s Primario/s: POMO PLASTICO LAMINADO.

Presentación: POMOS CONTENIENDO 2, 10 Y 30 GRAMOS DE GEL.

Contenido por unidad de venta: POMOS CONTENIENDO 2, 10 Y 30 GRAMOS DE GEL.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR; TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: CANADA

País de procedencia: CANADA, FRANCIA, ESTADOS UNIDOS, REINO UNIDO, MEXICO, BRASIL, BELGICA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESTADOS UNIDOS



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

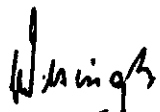
Nombre o razón social del establecimiento elaborador: G PRODUCTION INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 19400 ROUTE TRANSCANADIENSE,
BAIE D`URFE, QC, H9X 3S4, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 9 KM. 37,5
CALLE MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARIN, GARIN, PROVINCIA DE
BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

0593


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.





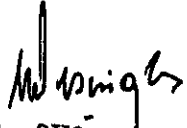
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 0593


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

0598



Prospecto para el paciente

Industria canadiense

Venta Bajo Receta

MIRVASO
BRIMONIDINA, TARTRATO 0,5%
GEL TOPICO

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 cardíaca, confusión, transpiración, agitación, espasmos musculares o convulsiones

FÓRMULA

Cada 100 g contienen:

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

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

INDICACIONES:

MIRVASO gel tópico es una medicación con receta médica que se utiliza sobre la piel (tópico) para el tratamiento del enrojecimiento facial debido a la rosácea que no se elimina (persistente) 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.

La dosis recomendada es una aplicación diaria de una pequeña cantidad de producto, del tamaño de una perla, en cada uno de los cinco puntos faciales (es decir, frente, barbilla, nariz y mejillas), evitando los ojos, los párpados, los labios, la boca y la membrana mucosa de interior de la nariz. El producto deberá aplicarse de manera uniforme, suave y como una delgada capa, en todas las zonas de aplicación.

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 pomo con tapa de seguridad para niños:

Para evitar derrames, no apriete el pomo al abrirlo o al cerrarlo.

Presione la tapa hacia abajo y gire en el sentido contrario al de las agujas del reloj (un cuarto de giro, a la izquierda).

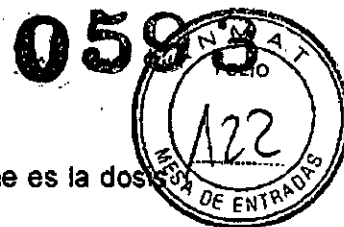
A continuación, extraiga la tapa tirando de ella.

**Cómo cerrar el pomo con tapa de seguridad para niños:**

Alinee las ranuras de la tapa y el pomo. Presione hacia abajo y gire en el sentido de las agujas del reloj (un cuarto de giro, a la derecha).



ORIGINAL



El tamaño de una perla corresponde a no más de 1 g de peso total, que es la dosis máxima recomendada.

Se pueden utilizar cosméticos después de la aplicación de MIRVASO.

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

PRECAUCIONES

Consulte con su médico antes de utilizar MIRVASO

- Si su piel está irritada o presenta heridas abiertas.
 - Si tiene problemas cardíacos.
 - 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 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, deje de utilizar MIRVASO y consulte con su médico.
 - MIRVASO está indicado solamente para uso externo.
 - 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.

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

ORIGINAL

0593



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: los agonistas alfa 2, pueden reducir la presión sanguínea. 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.

MIRVASO puede causar los siguientes efectos adversos:

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

Enrojecimiento

Picazón

Rubor

Sensación de quemazón 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):

Empeoramiento de la rosácea

Incomodidad en la piel

Hormigueo o picazón en el lugar de aplicación

Irritación en la piel

Sensación de piel caliente

ORIGINAL

0593



Boca seca

Hinchazón de párpados

Sensación de calor

Migraña

Dolor (cutáneo)

Síntomas similares a los del resfriado

Erupciones

Piel seca

Congestión nasal

Acné

Si tuviera algún efecto adverso, consulte con su médico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible 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 de la ANMAT:

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

SOBREDOSIFICACION

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, ingiere accidentalmente MIRVASO, podría desarrollar una baja presión sanguínea, fatiga, vómitos, somnolencia, latidos irregulares o más lentos, contracción de pupilas, respiración lenta, hipotonía, baja

ORIGINAL

0593



temperatura corporal y convulsiones. Póngase en contacto con su médico inmediatamente o acuda al servicio de urgencias de un hospital rápidamente. Lleve el medicamento consigo de modo que el médico sepa qué estuvo tomando.

PRESENTACIÓN:

Pomos de 2 g, 10 g y 30 g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

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

Fabricado por: G Production Inc.

19400 Route Transcanadiense. Baie d'Urfé, QC, H9X 3S4 Canadá

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°:

Directora Técnica: María Laura Franco- Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

ORIGINAL

059



Prospecto para el médico

Industria canadiense

Venta bajo receta

MIRVASO
BRIMONIDINA, TARTRATO 0,5%

GEL TÓPICO

Uso tópico

FÓRMULA

Cada 100 g contienen:

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

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Mecanismo de acción: la brimonidina es un agonista del receptor adrenérgico alfa 2 altamente selectivo, 1 000 veces más selectivo para el receptor adrenérgico alfa 2 que para el receptor adrenérgico alfa 1. La aplicación facial vía tópica de un agonista altamente selectivo del receptor adrenérgico alfa 2 reduce el eritema mediante la vasoconstricción cutánea.

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. Las evaluaciones farmacocinéticas se realizaron el Día 1, Día 15 y Día 29. El promedio más alto de concentración máxima de plasma (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. La exposición sistémica de la droga fue apenas menor en el Día 29, lo que indica no más acumulación de droga.

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

Seguridad y eficacia clínica



La eficacia de MIRVASO en el tratamiento del eritema facial de la rosácea de leve a moderado fue demostrada en dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con vehículo, de diseño idéntico. 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 fueron incluidos en el análisis de eficacia el 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. Con respecto a la principal variable de valoración de ambos estudios pivotaes (éxito combinado de 2 grados definido como mejora de 2 grados tanto en la evaluación del eritema por el especialista (CEA, por sus siglas en inglés) como en la autoevaluación del paciente (PSA, por sus siglas en inglés) en las horas 3, 6, 9 y 12 del día 29) las tasas de éxito fueron notablemente mayores (del 17,6% al 31,5%; $p < 0,001$) para los sujetos con el tratamiento MIRVASO una vez al día comparado con aquellos que recibieron el gel vehículo (del 8,6% al 10,9%).

Los sujetos tratados con MIRVASO presentaron de 2,95 a 3,75 más probabilidades que los sujetos tratados con el gel vehículo, de lograr un éxito combinado de 2 grados en el día 29 (ver la tabla 1). Además, MIRVASO demostró una superioridad estadística ($p < 0,001$) sobre el gel vehículo con 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, y a la obtención de un efecto clínicamente significativo (éxito combinado de 1 grado para CEA y PSA) en las horas 3, 6, 9 y 12 del día 29 (ver tabla 2).

En cuanto a MIRVASO aplicado una vez al día, el patrón típico diario se anticipó mostrando una rápida aparición del efecto terapéutico perceptible, tan solo 30 minutos después de la aplicación en algunos casos, seguido de un efecto terapéutico máximo continuado durante varias horas, con un efecto terapéutico perceptible generalmente mantenido durante 12 horas después de la aplicación.

Tabla 1: Resultados de los estudios pivotaes de fase 3: éxito combinado de 2 grados el día 29

Éxito	Estudio 1		Estudio 2	
	Gel MIRVASO (N=127) n/N (%)	Gel vehículo (N=128) n/N (%)	Gel MIRVASO (N=142) n/N (%)	Gel vehículo (N=142) n/N (%)
Hora 3	40/127 (31,5%)	14/128 (10,9%)	36/142 (25,4%)	13/142 (9,2%)
Hora 6	39/127 (30,7%)	12/128 (9,4%)	36/142 (25,4%)	13/142 (9,2%)
Hora 9	33/127 (26,0%)	13/128 (10,2%)	25/142 (17,6%)	15/142 (10,6%)
Hora 12	29/127 (22,8%)	11/128 (8,6%)	30/142 (21,1%)	14/142 (9,9%)
Día 29, valor p	<0,001	-	<0,001	-



Cociente de probabilidades día 29 (CI del 95%)	3,75 (2,10, 6,70)	-	-	2,95 (1,69, 5,1)
--	-------------------	---	---	------------------

Éxito combinado de 2 grados: mejora de 2 grados en CEA y mejora de 2 grados en PSA.

Tabla 2: Resultados de los estudios pivotaes de fase 3: éxito combinado de 1 grado el día 29

Éxito	Estudio 1		Estudio 2	
	Gel MIRVASO (N=127) n/N (%)	Gel vehículo (N=128) n/N (%)	Gel MIRVASO (N=142) n/N (%)	Gel vehículo (N=142) n/N (%)
Hora 3	90/127 (70,9%)	42/128 (32,8%)	101/142 (71,1%)	57/142 (40,1%)
Hora 6	88/127 (69,3%)	41/128 (32,0%)	92/142 (64,8%)	61/142 (43,0%)
Hora 9	81/127 (63,8%)	38/128 (29,7%)	95/142 (66,9%)	56/142 (39,4%)
Hora 12	72/127 (56,7%)	39/128 (30,5%)	76/142 (53,5%)	57/142 (40,1%)
Día 29, valor p	<0,001	-	<0,001	-

Éxito combinado de 1 grado: mejora de 1 grado en CEA y mejora de 1 grado en PSA.

No se observaron tendencias clínicamente significativas con respecto a taquiflaxia o efectos rebote (empeoramiento del eritema inicial tras el cese del tratamiento) con el uso de MIRVASO durante 29 días. Además, los sujetos que utilizaron MIRVASO de forma concomitante con otros fármacos para el tratamiento de la rosácea no experimentaron un aumento de las reacciones adversas surgidas durante el tratamiento, además de las previstas para cada medicamento de forma individual.

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 rosácea en adultos a partir de los 18 años.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:



Modo de administración: vía tópica.

Dosis: aplicar una pequeña cantidad, del tamaño de una perla, una vez al día en cada uno de los cinco puntos faciales (es decir, frente, barbilla, nariz y mejillas) evitando los ojos y los labios (la dosis máxima diaria recomendada es de 1g de peso total, dividida en 5 cantidades del tamaño de una perla). El gel MIRVASO deberá aplicarse de manera uniforme en todas las zonas de aplicación. 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.

Hipersensibilidad: el gel MIRVASO está contraindicado en pacientes con un historial de reacción de hipersensibilidad a brimonidina, tartrato o a cualquier otro ingrediente de esta fórmula.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Potenciación de la insuficiencia vascular

MIRVASO debe ser utilizado con precauciones en pacientes con depresión, insuficiencia cerebral o coronaria, fenómeno de Raynaud, hipotensión ortostática, trombangitis obliterante, esclerodermia o síndrome de Sjögren.

Enfermedad Cardiovascular grave

Los agonistas 2 alfa adrenérgico pueden disminuir la presión sanguínea. MIRVASO debe ser usado con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular grave, inestable o sin controlar.

Eritema y enrojecimiento

Algunos individuos en los ensayos clínicos discontinuaron el uso de MIRVASO debido al eritema o el enrojecimiento. El efecto de MIRVASO puede comenzar a disminuir horas después de su aplicación. Algunos individuos en los ensayos clínicos informaron que el eritema empeoró en comparación a la gravedad del punto de partida (ver reacciones adversas)

El enrojecimiento intermitente ocurrió en algunos individuos tratados con MIRVASO. La aparición del enrojecimiento en relación con la aplicación de MIRVASO varió, desde aproximadamente 30 minutos a varias horas (ver reacciones adversas). El eritema y el enrojecimiento desaparecieron luego de la discontinuación de MIRVASO

GALDERMA ARGENTINA S.A.
MARIA LAURA FRANCO
DIRECTORA TECNICA
APODERADA



PRECAUCIONES DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo

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 predecir la respuesta en humanos, el gel MIRVASO debería utilizarse durante el embarazo solamente si el beneficio potencial para la madre justifica 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. 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, debería decidirse entre la interrupción de la lactancia o la interrupción del medicamento, teniendo en cuenta la importancia del medicamento para la madre.

INTERACCIONES CON FÁRMACOS Y DEMÁS TIPOS 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).

Se recomienda precaución cuando se administre de forma concomitante con otros agonistas de receptores adrenérgicos alfa sistémicos.

Antihipertensivos/ glucósidos cardíacos

ORIGINAL

059



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 SNC

Si bien no se llevaron a cabo estudios de interacción entre medicamentos específicos con el gel MIRVASO, debería considerarse 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.

ALTERACIONES DE LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO:

No se han observado.

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

La brimonidina no produjo efectos carcinogénicos relacionados con el compuesto ni en ratones ni en ratas a lo largo de su vida durante los estudios dietarios.

El gel de brimonidina no resultó carcinogénico en ratas tras la aplicación dérmica de hasta 5,4 mg/kg/día y 21,6 mg/kg/día en ratas macho y hembra respectivamente, durante 2 años, correspondiente a la exposición sistémica (según el ABC_{0-24h}) representada por 516 y 2.566 veces la exposición humana máxima para ratas macho y hembra respectivamente.

El gel de brimonidina no resultó ser fotocarcinogénico en ratones calvos con radiación ultravioleta concomitante. La brimonidina, tartrato no resultó ser mutagénica ni citotóxica en una serie de pruebas in vitro e in vivo, y no presentó ningún riesgo reproductivo o del desarrollo en específico para las especies animales.

**EFFECTOS SECUNDARIOS Y REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas al medicamento más comúnmente descritas ($\geq 1\%$) son eritema, prurito, sensación de quemazón en la piel y enrojecimiento, los cuales se produjeron entre el 1,2 y el 3,3% de los pacientes. Generalmente, se trata de acontecimientos adversos transitorios, de leves a moderados y, por lo general, no requieren la interrupción del tratamiento.

Las reacciones adversas están clasificadas por órganos del sistema 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 fueron notificadas con MIRVASO en tres estudios controlados con gel vehículo de 4 semanas de duración.

Tabla 1 – Reacciones adversas

Clase de órganos del sistema	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Migraña, parestesia.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Edema palpebral.
Trastornos vasculares	Frecuentes	Enrojecimiento.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Poco frecuentes	Congestión nasal.
Trastornos gastrointestinales	Poco frecuentes	Boca seca.
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Frecuentes	Eritema, prurito, sensación de quemazón en la piel.
	Poco frecuentes	Rosácea, dermatitis, irritación en la piel, calor en la piel, dermatitis por contacto, piel seca, dolor en la piel, incomodidad en la piel, erupción papular, acné.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Poco frecuentes	Sensación de calor, enfriamiento periférico.

SOBREDOSIFICACION:

No hay información disponible respecto a la sobredosis en adultos con MIRVASO.

ORIGINAL



Se ha descrito que la sobredosificación oral de otros agonistas del receptor adrenérgico alfa 2 provoca síntomas tales como hipotensión, astenia, vómitos, letargia, 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.

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 el estudio clínico. Las reacciones adversas que experimentaron los dos niños incluyeron letargia, dificultad respiratoria con episodios de apnea (que requirieron entubación), bradicardia sinusal, confusión, hiperactividad psicomotora y diaforesis. Ambos niños fueron hospitalizados durante la noche y dados de alta al día siguiente sin secuelas.

Argentina:

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

Hospital de pediatría Ricardo Gutierrez: 4962-6666/ 2247

Hospital A. Posadas: 4654-6648/ 4658-7777

Optativamente otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIÓN:

Pomos de 2 g, 10 g y 30 g.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO:

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

Fabricado por: G Production Inc.

19400 Route Transcanadiense. Baie d'Urfé, QC, H9X 3S4 Canadá

ORIGINAL

0893



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

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

Directora Técnica: María Laura Franco- Farmacéutica.

Fecha de última revisión:

GALDERMA ARGENTINA S.A.
MARIA LAURA FRANCO
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA

0593



Proyecto de Rótulo

Industria canadiense

Venta Bajo Receta

**MIRVASO
BRIMONIDINA, TARTRATO 0,5 %**

GEL TOPICO

Cont. Neto : 10 g (*)

FÓRMULA

Cada 100 g contienen:

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

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

Uso tópico

Evite el contacto con los ojos

Posología y Modo de administración: Ver prospecto adjunto

No use durante el embarazo o lactancia. No indicado en menores de 18 años.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Fabricado por: G Production Inc.

19400 Route Transcanadiense. Baie d'Urfé, QC, H9X 3S4 Canadá

Argentina: importado y distribuido por Galderma Argentina S.A. Ruta 9 Km 37,5.
Calle Mozart s/Nº, Centro Industrial Garín, Pcia. de Bs. As.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°:
Dirección Técnica: María Laura Franco, Farmacéutica.

Lote :

Vencimiento:

(*) El mismo texto corresponde a las presentaciones de 2 g y 30 g.


GALDERMA ARGENTINA S.A.
MARÍA LAURA FRANCO
DIRECTORA TÉCNICA
APCORDERADA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-016294-13-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 0593, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por GALDERMA ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: MIRVASO.

Nombre/s genérico/s: TARTRATO DE BRIMONIDINA.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: G PRODUCTION INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 19400 ROUTE TRANSCANADIENSE,
BAIE D`URFE, QC, H9X 3S4, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 9 KM. 37,5
CALLE MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARIN, GARIN, PROVINCIA DE
BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: GEL TOPICO.



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

Nombre Comercial: MIRVASO.

Clasificación ATC: D11AX21.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO PARA EL TRATAMIENTO TOPICO DEL ERITEMA FACIAL PERSISTENTE (NO TRANSITORIO) DE ROSACEA EN ADULTOS A PARTIR DE LOS 18 AÑOS.

Concentración/es: 0.5 % de TARTRATO DE BRIMONIDINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: TARTRATO DE BRIMONIDINA 0.5%.

Excipientes: PROPILENGLICOL 5.5 %, DIOXIDO DE TITANIO 0.0625 %, GLICERINA 5.5 %, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. pH=6, METILPARABENO 0.1 %, CARBOMER 1.25 %, FENOXIETANOL 0.4 %, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 %.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA CUTANEA.

Envase/s Primario/s: POMO PLASTICO LAMINADO.

Presentación: POMOS CONTENIENDO 2, 10 Y 30 GRAMOS DE GEL.

Contenido por unidad de venta: POMOS CONTENIENDO 2, 10 Y 30 GRAMOS DE GEL.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR; TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

País de origen de elaboración: CANADA

País de procedencia: CANADA, FRANCIA, ESTADOS UNIDOS, REINO UNIDO,
MEXICO, BRASIL, BELGICA

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto
Nº 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: G PRODUCTION INC.

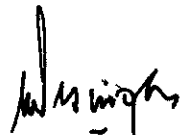
Domicilio del establecimiento elaborador: 19400 ROUTE TRANSCANADIENSE,
BAIE D`URFE, QC, H9X 3S4, CANADA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: RUTA 9 KM. 37,5
CALLE MOZART S/N, CENTRO INDUSTRIAL GARIN, GARIN, PROVINCIA DE
BUENOS AIRES.

Se extiende a GALDERMA ARGENTINA S.A. el Certificado Nº
57349, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del
mes de 21 ENE 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

0593


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.