

DISPOSICIÓN N° 7617



BUENOS AIRES, 15 DE JULIO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000164-14-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma OXAPHARMA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

DISPOSICIÓN N° 7617



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

DISPOSICIÓN N° 7617



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma OXAPHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BRIMACEA y nombre/s genérico/s BRIMONIDINA TARTRATO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF - 08/06/2016 14:11:07, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION02.PDF - 28/04/2016 16:15:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION02.PDF - 28/04/2016 16:15:20, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 08/07/2014 10:53:54 .

ARTÍCULO 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación

DISPOSICIÓN N° 7617



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente.

Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000164-14-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

BRIMACEA

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

Lea todo este prospecto atentamente antes de utilizar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Guarde este prospecto. Quizás necesite leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, pregunte a su médico.
- Este medicamento ha sido prescrito solo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas, aún si sus síntomas son similares a los suyos.
- Si observa alguno de los efectos secundarios, o si usted nota efectos secundarios no mencionados en este folleto, por favor hable con su médico. Vea la sección 4.

Que hay en este prospecto:

1. Que es **Brimacea** y para qué es utilizado
2. Que necesita saber antes de usar **Brimacea**
3. Como usar **Brimacea**
4. Posibles efectos secundarios
5. Como se almacena **Brimacea**
6. Contenido del estuche y otra información.

1. Que es Brimacea y para qué es utilizado

BRIMACEA gel tópico es una medicación con receta médica que se utiliza sobre la piel de la cara (tópico) para el tratamiento del enrojecimiento facial debido a la rosácea que no se elimina (persistente) en adultos mayores de 18 años.

2. Que necesita saber antes de usar Brimacea

BRIMACEA es para usar en el rostro. No utilizar en ojos, boca ni en otra parte del cuerpo.

Está contraindicado en caso de sensibilidad a cualquier componente, Insuficiencia renal o hepática y en pacientes menores de 18 años.

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

Consulte con su médico antes de utilizar BRIMACEA:

- 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.

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.
- Anestésicos, sedantes, narcóticos barbitúricos o si consume alcohol con frecuencia.
- Medicamentos que pueden afectar al metabolismo y la absorción de aminor circulantes, por ejemplo: clorpromazina, metilfenidato o reserpina.
- Tratamientos concomitantes que puedan interferir en la actividad de BRIMACEA (por ejemplo, isoprenalina o prazosina).
- Agonistas del receptor adrenérgico alfa vía oral o transdérmica (por ejemplo, clonidina).
- Medicamentos antihipertensivos/ glucósidos cardíacos.

Tales medicamentos pueden influir en su tratamiento con BRIMACEA.

BRIMACEA está indicado solamente para uso externo.

No ingerir.

Evite aplicar BRIMACEA 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.

3. Como usar Brimacea

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.

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

Se puede utilizar cosméticos después de la aplicación de BRIMACEA.

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

BRIMACEA 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 BRIMACEA de reducir el enrojecimiento facial la próxima vez que lo aplique. No utilice una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

4. Posibles efectos secundarios

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

BRIMACEA 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 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, Boca seca, Hinchazón de párpados, Sensación de calor, Migraña, Dolor (cutáneo), Síntomas similares a los del resfrío, 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.

5. Como se almacena Brimacea

Mantenga este medicamento fuera de la vista y alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad indicada en el pomo y la caja de cartón.

Conservar a temperatura ambiente, en su estuche original. No congelar.

Una vez abierto se aconseja mantenerlo bien cerrado en ambiente seco y al abrigo de la luz.

6. Contenido del estuche y otra información.

Cada pomo contiene un gel homogéneo.

Cada 100 g de crema contiene Brimonidina tartrato 0,5g (equivalente a 0,33 % de brimonidina base).

Excipientes: Carbomer, Fenoxietanol, Glicerina, Dioxido de Titanio, Propilenglicol, Metilparabeno y Agua Purificada.

Pomos conteniendo 2, 10 y 30 g.

"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"

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°:

OXAPHARMA S.A.

Fragata Heroína 4948 - Grand Bourg - Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farm. Claudia Arata



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



ARATA Claudia-Gabriela

PROYECTO DE PROSPECTO
BRIMACEA
BRIMONIDINA TARTRATO 0,5 %
GEL TÓPICO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA: Cada 100 gramos de gel contiene:

| | |
|---|----------|
| Brimonidina tartrato (equivalente a 0,33 % de brimonidina base) | 0,5 g |
| Carbomer | 1,25 g |
| Fenoxietanol | 0,4 g |
| Glicerina | 5,5 g |
| Dioxido de Titanio | 0,0625 g |
| Propilenglicol | 5,5 g |
| Metilparabeno | 0,1 g |
| Agua Purificada c.s.p. | 100 g |

ACCIÓN TERAPÉUTICA: La aplicación facial vía tópica de brimonidina tartrato reduce el eritema a través de la vasoconstricción cutánea directa.

CLASIFICACIÓN ATC: D11AX21

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

Acción Farmacológica: Brimonidina es un agonista altamente selectivo del receptor alfa2-adrenérgico, siendo 1000 veces más selectiva por el receptor alfa2-adrenérgico que por el receptor alfa1-adrenérgico. La aplicación facial cutánea de un agonista de un receptor alfa2-adrenérgico altamente selectivo, reduce el eritema por vasoconstricción cutánea directa.

Farmacocinética: (según bibliografía)

Absorción: La absorción de brimonidina del gel se evaluó en un estudio clínico realizado en 24 adultos con eritema facial asociado con la rosácea. Todos los sujetos participantes recibieron una aplicación tópica cutánea una vez al día de 1 gramo de gel durante 29 días. Las evaluaciones farmacocinéticas se realizaron el Día 1, Día 15 y Día 29 del estudio. El promedio más alto de concentración máxima de plasma (C máx.) y el área bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) fue en el Día 15, con los valores de C máx. y ABC (\pm desviación estándar) de 46 ± 62 pg./ml y 417 ± 264 pg.h/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. **Eliminación:** La excreción urinaria es la principal vía de eliminación de la brimonidina y sus metabolitos.

Seguridad y eficacia clínica - Estudios Clínicos según PDR 2014

La eficacia de brimonidina en el tratamiento del eritema facial de la rosácea de leve a moderado fue demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con vehículo, con un diseño idéntico. Los estudios se realizaron en 553 sujetos asignados al azar de 18 años o más, que fueron tratados una vez al día durante 4 semanas con el producto o con el vehículo. De ellos, 539 fueron incluidos en el análisis de eficacia realizado en el día 29.

Los resultados de estos dos estudios clínicos demostraron que el producto fue significativamente más eficaz ($p < 0,001$) en la reducción del eritema facial de la rosácea que el vehículo en gel cuando se aplicaron 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 con el producto una vez al día comparado con aquellos que recibieron el gel vehículo (del 8,6% al 10,9%)

Los sujetos tratados con el producto 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 tabla 1). Además, el producto 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 al producto aplicado una vez al día, el patrón típico diario se anticipó mostrando una rápida aparición del efecto terapéutico perceptible, tan sólo 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 de brimonidina (N=127 n/N(%)) | Gel vehículo N=128 n/N(%) | Gel de brimonidina (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(C del 95%) | 3,75(2,10,6,70) | - | - | 2,95(1,69,5,11) |

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 de brimonidina (N=127 n/N(%)) | Gel vehículo N=128 n/N(%) | Gel de brimonidina (N=142n/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 taquifilaxia o efectos rebote (empeoramiento del eritema inicial tras el cese del tratamiento) con el uso del producto durante 29 días. Además, los sujetos que utilizaron el producto de forma concomitante con otros fármacos para el tratamiento de la rosácea no experimentaron un aumento de las reacciones surgidas durante el tratamiento, además de las previstas para cada medicamento de forma individual.

POSOLOGÍA y MODO DE ADMINISTRACIÓN: Administración por vía tópica. 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 1 g de peso total, dividida en 5 cantidades del tamaño de una perla). El gel BRIMACEA deberá aplicarse de manera uniforme en todas las zonas de aplicación. Las manos deberán lavarse inmediatamente después de la aplicación del gel BRIMACEA. No es apto para una administración vía oral o vía oftálmica, ni para uso intravaginal.

CONTRAINDICACIONES: El uso de BRIMACEA está contraindicado en pacientes con un historial de reacción de hipersensibilidad a la brimonidina tartrato o a cualquier otro componente de esta fórmula. Está contraindicado también en pacientes menores de 18 años.

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES GENERALES:

-Potenciación de la insuficiencia vascular: Se debe tener cuidado al utilizar BRIMACEA 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. BRIMACEA 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 gel de brimonidina debido al eritema o el enrojecimiento. El efecto del gel de brimonidina 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 gel de brimonidina. La aparición del enrojecimiento en relación con la aplicación de gel de brimonidina varió desde aproximadamente 30 minutos a varias horas (ver reacciones adversas). El eritema y el enrojecimiento desaparecieron luego de la discontinuación del gel de brimonidina.

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 de brimonidina 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 BRIMACEA debería utilizarse durante el embarazo 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 BRIMACEA no debería utilizarse durante la lactancia. Debido al potencial de reacciones adversas graves del gel BRIMACEA en niños lactantes, debería decidirse entre la interrupción de la lactancia o la interrupción del medicamento para la madre.

Interacciones Medicamentosas:

No se han realizado estudios de interacción entre medicamentos.

No se dispone de datos sobre los niveles de catecolaminas circulantes tras la administración del gel de brimonidina. No obstante, se recomienda precaución en los pacientes tratados con sustancias que puedan afectar al metabolismo y a la recaptación de aminas circulantes como, por ejemplo, clorpromazina, metilfenidato o reserpina.

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

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

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 SNC: Si bien no se llevaron a cabo estudios de interacción entre medicamentos específicos con el gel BRIMACEA, 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 (IMAO): 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 hipertensión. Se recomienda precaución en pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO 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.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Efectos en la fertilidad: La brimonidina no produjo efectos carcinogénicos relacionados con el compuesto ni con 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

puede estimarse a partir de los datos disponibles) y se notificaron en tres estudios controlados con gel vehículo de 4 semanas de duración.

Tabla 1- Reacciones adversas

| Clasificación por Órganos del Sistema | Frecuencia | Reacciones Adversas |
|---|-------------------|--|
| Trastornos del sistema nervioso | Poco frecuentes | Cefalea, parestesia |
| Trastornos oculares | Poco frecuentes | Edema palpebral |
| Trastornos vasculares | Frecuentes | Rubefacción |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | Poco frecuentes | Congestión nasal |
| Trastornos gastrointestinales | Poco frecuentes | Sequedad de boca |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Frecuentes | Eritema, prurito, sensación de ardor en la piel |
| | Poco Frecuentes | Rosácea, dermatitis, irritación cutánea, calor cutáneo, dermatitis de contacto, sequedad cutánea, dolor cutáneo, molestias cutáneas, erupción papular, acné. |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | Poco frecuentes | Sensación de calor, frialdad periférica |

SOBREDOSIFICACION:

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

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.

Reacciones adversas graves luego de la ingesta de gel de brimonidina.

Se han notificado efectos adversos graves a raíz de una ingestión accidental del gel 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.

En caso de ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

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

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

PRESENTACION: Envases conteniendo 2,10 y 30 g.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO: Conservar a temperatura ambiente entre (15- 30)°C. No congelar.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD**

CERTIFICADO N°:

OXAPARMA S.A.

Fragata Heroína 4948 - Grand Bourg - Buenos Aires – Argentina

Dirección Técnica: Farm. Claudia Arata

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113



ARATA Claudia-Gabriela

PROYECTO DE ROTULO ENVASE PRIMARIO

BRIMACEA

BRIMONIDINA TARTRATO

GEL TÓPICO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lote:

Vencimiento:

FÓRMULA:

Cada 100 g contiene Brimonidina Tartrato 0,5 g, Excipientes c.s

POSOLOGÍA: Según prescripción médica.

CONTENIDO: 30 g.

CONSERVACIÓN: Conservar en temperatura ambiente entre (15- 30)° C. No congelar.

No ingerir. Lavar las manos antes de usar el producto. Evitar el contacto con los ojos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

E.M.A.M.S. CERTIFICADO N°:

OXAPHARMA S.A.

Fragata Heroína 4948 - Grand Bourg - Buenos Aires – Argentina

D.T.: Farm. Claudia Arata



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

Nota: Igual texto para presentación x 2 y 10 g.

firma
Digital



ARATA Claudia-Gabriela

firma
Digital

PROYECTO DE ROTULO ESTUCHE

BRIMONIDIN

BRIMONIDINA TARTRATO

GEL TÓPICO

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Lote:

Vencimiento:

FÓRMULA:

Cada 100 g contiene Brimonidina Tartrato.....0,5 g

Excipientes: Carbomer, Fenoxietanol, Glicerina, Dióxido de Titanio, Propilenglicol, Metilparabeno, Hidróxido de Sodio c.s.p. pH= 6 y Agua Purificada, c.s

POSOLOGÍA: Según prescripción médica.

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

CONTENIDO: 1 pomu x 30 g.

CONSERVACIÓN: Conservar en temperatura ambiente entre (15- 30)° C. No congelar.

No ingerir. Lavar las manos antes de usar el producto. Evitar el contacto con los ojos.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO Nº:



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113


OXAPHARMA S.A.

Firma Digital

Fragata Heroína 4948 - Grand Bourg - Buenos Aires

Argentina

D.T.: Farm. Claudia Arata

Nota:  texto para presentación x 2 y 10 g.

ARATA Claudia-Gabriela
Apoderada y Directora Técnica
OXAPHARMA S.A.
30-54187298-8



18 de julio de 2016

DISPOSICIÓN N° 7617

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

CERTIFICADO N° 58012

TROQUELES

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000164-14-0

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

BRIMONIDINA TARTRATO 0,5 g% - GEL DERMICO

640484

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480

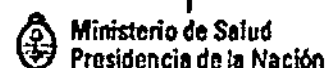
INAME
Av. Corrientes 2189

INAL
Estados Unidos 25

Edificio Central
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias
Horacio
CUIL 20345159798



Buenos Aires, 15 DE JULIO DE 2016.-

DISPOSICIÓN N° 7617

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 58012

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

Razón Social: OXAPHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7414

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BRIMACEA

Nombre Genérico (IFA/s): BRIMONIDINA TARTRATO

Concentración: 0,5 g%

Forma farmacéutica: GEL DERMICO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



BRIMONIDINA TARTRATO 0,5 g%

Excipiente (s)

CARBOPOL 1,25 g%
PROPILENGLICOL 5,5 g%
GLICERINA 5,5 g%
METILPARABENO 0,1 g%
DIOXIDO DE TITANIO 0,0625 g%
HIDROXIDO DE SODIO (PARA AJUSTE DE pH)
AGUA PURIFICADA CSP 100 g%
2-FENOXIETANOL 0,4 g%

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: POMO PE/ALU/PE CON TAPA

Contenido por envase primario: POMO POR 2 GRAMOS DE GEL

POMO POR 10 GRAMOS DE GEL

POMO POR 30 GRAMOS DE GEL

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 1 POMO POR 2 GRAMOS DE GEL MAS 1 PROSPECTO

1 POMO POR 10 GRAMOS DE GEL MAS 1 PROSPECTO

1 POMO POR 30 GRAMOS DE GEL MAS 1 PROSPECTO

Presentaciones: 1

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

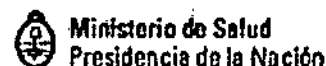
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: D11AX21

Acción terapéutica: OTROS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

Vía/s de administración: DERMICA

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

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|---|-----------------------------------|----------------------------|---------------------|
| OXAPHARMA S.A. | 5587/14 y 5588/14 | FRAGATA HEROINA 4948, GRAND BOURG | GRAND BOURG - BUENOS AIRES | REPUBLICA ARGENTINA |

b) Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|---|-----------------------------------|----------------------------|---------------------|
| OXAPHARMA S.A. | 5587/14 y 5588/14 | FRAGATA HEROINA 4948, GRAND BOURG | GRAND BOURG - BUENOS AIRES | REPUBLICA ARGENTINA |

c) Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|----------------|---|------------------------|----------------------------|---------------------|
| OXAPHARMA S.A. | 5587/14 y 5588/14 | FRAGATA HEROINA 4948 | GRAND BOURG - BUENOS AIRES | REPUBLICA ARGENTINA |

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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



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

Expediente N°: 1-0047-0001-000164-14-0



CHIALE Carlos Alberto
CUIL 20120911113

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

Tecnología Médica
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Cáseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

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