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

DISPOSICIÓN N° 3404

BUENOS AIRES, 12 JUN 2012

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-013238-11-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

DISPOSICIÓN Nº 3404

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación 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 transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

DISPOSICIÓN Nº 3404

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

EL INTERVENTOR 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 ZEPIKEN y nombre/s genérico/s OLOPATADINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por TECHSPHERE DE 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 Nº , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

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

DISPOSICIÓN Nº 3404

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

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 al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-013238-11-9

DISPOSICIÓN Nº: 3404

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
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 inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N° 3404

Nombre comercial: ZEPIKEN.

Nombre/s genérico/s: OLOPATADINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 145 N° 1547, BERAZATEGUI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION OFTALMICA.

Nombre Comercial: ZEPIKEN.

Clasificación ATC: S01GX09.

Indicación/es autorizada/s: ANTIHISTAMINICO PARA USO TÓPICO CONJUNTIVAL. EL USO DE CLORHIDRATO DE OLOPATADINA, ESTA ESPECIALMENTE INDICADO PARA LA PREVENCION TEMPORARIA DE LA PICAZON O COMEZON OCULAR, PROVOCADA POR LA CONJUNTIVITIS ALERGICA, ASI COMO PARA EL TRATAMIENTO DE SIGNOS Y SINTOMAS OCULARES ASOCIADOS CON PADECIMIENTOS ALERGICOS.

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

Concentración/es: 1 mg de OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO) 1 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.5 mg, CLORURO DE BENZALCONIO 0.1 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml, POVIDONA K 30 18 mg, EDETATO DISODICO DIHIDRATADO 0.1 mg, FOSFATO DIBASICO DE SODIO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD BLANCO, CON TAPA DE SEGURIDAD E INSERTO GOTERO.

Presentación: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

Contenido por unidad de venta: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: SOLUCION OFTÁLMICA.

Nombre Comercial: ZEPIKEN.

Clasificación ATC: S01GX09.

Indicación/es autorizada/s: ANTIHISTAMINICO PARA USO TÓPICO CONJUNTIVAL. EL USO DE CLORHIDRATO DE OLOPATADINA, ESTA

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

ESPECIALMENTE INDICADO PARA LA PREVENCION TEMPORARIA DE LA PICAZON O COMEZON OCULAR, PROVOCADA POR LA CONJUNTIVITIS ALERGICA, ASI COMO PARA EL TRATAMIENTO DE SIGNOS Y SINTOMAS OCULARES ASOCIADOS CON PADECIMIENTOS ALERGICOS.

Concentración/es: 2 mg de OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO) 2 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.5 mg, CLORURO DE BENZALCONIO 0.1 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml, POVIDONA K 30 18 mg, EDETATO DISODICO DIHIDRATADO 0.1 mg, FOSFATO DIBASICO DE SODIO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD BLANCO, CON TAPA DE SEGURIDAD E INSERTO GOTERO.

Presentación: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

Contenido por unidad de venta: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: **3404**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
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 inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3404

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

3404

9.a - PROYECTO DE ROTULO
ZEPIKEN
Olopatadina
Solución oftálmica 0,1%

Industria Argentina	Venta Bajo Receta	
Fórmula cualicuantitativa:		
Cada mL de solución oftálmica 0,1% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	1,11	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua para inyectables c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 1,00 mg de Olopatadina		

Denominación genérica: Clorhidrato de Olopatadina - Código ATC S01GX09.

Indicaciones: Ver prospecto adjunto.

Posología - Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentaciones:
Solución Oftálmica al 0,1%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.
Solución Oftálmica al 0,2%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Consérvese el frasco gotero en forma vertical, bien cerrado y en lugar seco a una temperatura ambiente entre 15°C y 25°C. No se congele. Mantener en su envase original. Desechar el producto a los 30 días de abierto el frasco.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Partida N°.....
Serie N°.....
Fecha de vencimiento.....

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
Av. Bernardino Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico ***DE BONIS, Fabián***

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Fabian De Bonis
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
Director Técnico

3404

A.N.M.A.T. FOLIO 28 MESA DE ENTRADAS

9.b - PROYECTO DE ROTULO
ZEPIKEN
Olopatadina

Solución oftálmica 0,2%

Industria Argentina	Venta Bajo Receta	
Fórmula cualicuantitativa:		
Cada mL de solución oftálmica 0,2% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	2,22	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua destilada estéril c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 2,00 mg de Olopatadina		

Denominación genérica: Clorhidrato de Olopatadina - Código ATC S01GX09.

Indicaciones: Ver prospecto adjunto.

Posología - Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentaciones:
Solución Oftálmica al 0,1%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.
Solución Oftálmica al 0,2%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Consérvese el frasco gotero en forma vertical, bien cerrado y en lugar seco a una temperatura ambiente entre 15°C y 25°C. No se congele. Mantener en su envase original. Desechar el producto a los 30 días de abierto el frasco.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Partida N°.....
Serie N°.....
Fecha de vencimiento.....

TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
Av. Bernardino Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires, Argentina

Director Técnico ***DE BONIS, Fabián***

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Fabian De Bonis
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
Director Técnico

3404

A.N.M.A.T. FOLIO 37 MESA DE ENTRADAS

8- PROYECTO DE PROSPECTO

ZEPIKEN
Olopatadina
Solución oftálmica 0,1%
Solución oftálmica 0,2%

Industria Argentina	Venta Bajo Receta	
Fórmula cualicuantitativa:		
Cada mL de solución oftálmica 0,1% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	1,11	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua purificada c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 1,00 mg de Olopatadina		
Cada mL de solución oftálmica 0,2% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	2,22	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua purificada c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 2,00 mg de Olopatadina		

Denominación genérica: Clorhidrato de Olopatadina - Código ATC S01GX09 - Descongestivo y Antialérgico Oftálmico.

Indicaciones: Antihistamínico para uso tópico conjuntival. El uso de Clorhidrato de Olopatadina, está especialmente indicado para la prevención temporaria de la picazón o comezón ocular, provocada por la conjuntivitis alérgica, así como para el tratamiento de signos y síntomas oculares asociados con padecimientos alérgicos.

Farmacocinética/Farmacodinamia: La Olopatadina es un inhibidor de la liberación de histamina que tiene lugar a partir de las células cebadas, y un H_1 antagonista, relativamente histamínico selectivo, que inhibe la reacción de hipersensibilidad inmediata, tipo 1, *in vivo* e *in vitro*. La Olopatadina no ejerce efecto alguno sobre los receptores alfa-adrenérgicos, dopamínicos, muscarínicos del tipo 1 y 2 y serotoninérgicos. Se ha comprobado la existencia de un bajo nivel de exposición sistémica después de la administración de Olopatadina por vía ocular tópica en el hombre. En estudios llevados a cabo en voluntarios normales que fueron tratados bilateralmente con dosis de Olopatadina, solución oftálmica al 0,15%, siguiendo un régimen de aplicación de una dosis cada 12 horas durante un período de 2 semanas en total, se pudo demostrar que las concentraciones de esta droga en plasma, por lo general, se encontraben por debajo del límite de cuantificación de la valoración correspondiente (<0,5 ng/ml). En aquellas muestras en las cuales la Olopatadina resultó cuantificable, las cantidades de esta droga normalmente se detectaron dentro de un lapso de 2 horas, a partir de la administración de la dosis correspondiente, y dicha cuantificación osciló en los siguientes valores: de 0,5 a 1,3 ng/ml. También se comprobó que la vida media de esta droga en plasma tuvo una duración de aproximadamente 3 horas, y su eliminación se produjo -predominantemente - por vía

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Fabian De Bonis
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 240 MESA DE ENTRADAS

renal (excreción renal). Aproximadamente, 60-70% de la dosis administrada se recuperó en la orina como droga madre. También se detectaron dos metabolitos en la orina: el monodesmetilo y el N-óxido, en bajas concentraciones. Los resultados obtenidos a partir de estudios de estimulación antígena conjuntival demostraron que el Clorhidrato de Olopatadina, solución oftálmica resultó ser significativamente más eficaz que su vehículo (placebo) en cuanto a la prevención de la picazón o comezón ocular, relacionada con la conjuntivitis alérgica, según se pudo comprobar, tanto inicialmente como al cabo de 8 horas de la administración de la dosis correspondiente, en aquellos pacientes sometidos a la estimulación antígena.
Contraindicaciones y Advertencias Generales: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de su formulación. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo, lactancia, niños menores de 3 años de edad.

Restricciones de uso durante embarazo y lactancia, uso pediátrico: Embarazo - Categoría B: en estudios llevados a cabo en ratas y conejos, se comprobó que la Olopatadina no resultó ser teratogénica en dichos animales. Sin embargo, aquellas ratas tratadas con dosis de 600 mg/kg/día o dosis equivalentes a 93.750 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano, y aquellos conejos tratados con dosis de 400 mg/kg/día o dosis equivalentes a 62.500 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano, exhibieron una disminución en el porcentaje o índice de fetos vivos durante la organogénesis. Hasta el momento no existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios llevados a cabo en animales no siempre permiten predecir las respuestas en los seres humanos, esta droga deberá utilizarse en mujeres embarazadas únicamente cuando el posible beneficio para la madre justifique el posible riesgo para el embrión o el feto. Madres que amamantan: se ha detectado la presencia de Olopatadina en la leche de ratas en período de lactancia o amamantamiento, tras la administración oral de este droga. Se desconoce si la administración ocular tópica de esta droga puede llegar a resultar o derivar en una absorción sistémica suficiente como para producir niveles o cantidades detectables de droga en la leche materna humana. No obstante, se deberá tener suma precaución al administrar este medicamento a mujeres en período de lactancia o amamantamiento. Uso pediátrico: aún no se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de este producto en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad.

Reacciones Secundarias y Adversas: Se reportaron cefaleas a una incidencia del 7%.
Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas con una incidencia menor al 5%:
- **Reacciones Oculares:** Ardor o comezón, ojo seco, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, queratitis, edema palpebral y prurito.
- **Reacciones No oculares:** Astenia, síndrome de frío, faringitis, rinitis, sinusitis y cambios en el gusto.

Interacciones medicamentosas y de otro género: Hasta el momento no se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas con otras drogas.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: No se han reportado alteraciones de pruebas de laboratorio con el uso tópico.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: La Olopatadina administrada por vía oral no resultó ser específicamente carcinógena en ratones y ratas, en dosis de hasta 500 mg/kg/día y de hasta 200 mg/kg/día, respectivamente. Con base en un tamaño de gota de 40 µL, estas dosis fueron 78.125 y 31.250 veces más elevadas que el nivel de

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Fabián De Bonis
TECHSPHERE DE ARGENTINA
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 241 MESA DE ENTRADAS

dosis máximo recomendado para el uso ocular humano. En un ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro* (test de Ames), llevado a cabo con la Olopatadina, no se observó ningún potencial mutagénico. Tampoco se observó potencial mutagénico alguno en otros dos ensayos llevados a cabo con Olopatadina a saber: un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en mamíferos y un ensayo *in vivo*, llevado a cabo con micronúcleos de ratón (test del micronúcleo del ratón). También se comprobó que la Olopatadina administrada en ratas machos y hembras, en dosis orales equivalentes a 62.500 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano, provocó una leve disminución en el índice de fertilidad y una reducción o disminución en el porcentaje de implantes; no se observó ningún efecto sobre la función reproductiva al utilizar dosis equivalentes a 7.800 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano.

Posología y modo de administración: Producto para uso tópico exclusivamente. No debe inyectarse. Aplicar 1 a 2 gotas en el fondo del saco conjuntival del/de los ojo/s afectado/s a intervalos de 6 a 8 horas.
En caso que el paciente hubiera olvidado aplicar la dosis, ésta debe ser aplicada en cuanto percibiera la omisión, pero no debe hacerlo si está próxima la hora de la siguiente aplicación. No deben duplicarse las dosis. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, debe consular al médico.
Se recomienda no usar lentes de contacto durante el período de tratamiento.
Para prevenir la contaminación del producto, se debe cuidar que el pico gotero no entre en contacto con los párpados o áreas circundantes ni con ninguna superficie.

Información para los pacientes: No debe ingerirse. Al igual que con otros productos oftalmológicos que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes no deben user lentes de contacto blandos durante la aplicación. El producto es elaborado en condiciones estériles. Los pacientes deben evitar que el pico del gotero entre en contacto con cualquier superficie, ya que esto puede contaminar la suspensión. El contenido es estéril hasta que el precinto de garantía se rompe. No se administre si el precinto de garantía se encuentra dañado o roto. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. El uso de este medicamento queda bajo estricto control médico.

Sobredosificación: La sobredosis tópica puede ser retirada del/os ojo/s con agua tibia corriente. En caso de molestias posteriores acuda de inmediato con su médico.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, TE (011) 4962-6666/2247
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital A. Posadas TE: (011) 4654-6648/4658/7777

Presentaciones:
Solución Oftálmica al 0,1%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.
Solución Oftálmica al 0,2%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Consérvese el frasco gotero en forma vertical, bien cerrado a una temperatura ambiente no mayor a 30°C. No se congele. Mantener en su envase original. Desechar el producto a los 30 días de abierto el frasco.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Fabián De Bonis
TECNOSPHERE DE ARGENTINA
Director Técnico

3404

A.N.M.A.T. FOLIO 231 MESA DE E. ADAS

9.a - PROYECTO DE ROTULO
ZEPIKEN
Olopatadina
Solución oftálmica 0,1%

Industria Argentina	Venta Bajo Receta	
Fórmula cualicuantitativa:		
Cada mL de solución oftálmica 0,1% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	1,11	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua para inyectables c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 1,00 mg de Olopatadina		

Denominación genérica: Clorhidrato de Olopatadina - Código ATC S01GX09.

Indicaciones: Ver prospecto adjunto.

Posología - Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentaciones:
Solución Oftálmica al 0,1%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.
Solución Oftálmica al 0,2%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Consérvese el frasco gotero en forma vertical, bien cerrado y en lugar seco a una temperatura ambiente entre 15°C y 25°C. No se congele. Mantener en su envase original. Desechar el producto a los 30 días de abierto el frasco.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Partida N°.....
Serie N°.....
Fecha de vencimiento.....

Director Técnico ***DE BONIS, Fabián***

Fabian De Bonis
TECHNOPHERE DE ARGENTINA S.A.
Director Técnico

6472-11-3

Miriam Patricia Juárez

3404

A.n.M.A.T. FOLIO 232 MESA DE ENTRADAS

9.b - PROYECTO DE ROTULO
ZEPIKEN
Olopatadina

Solución oftálmica 0,2%

Industria Argentina	Venta Bajo Receta	
Fórmula cualicuantitativa:		
Cada mL de solución oftálmica 0,2% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	2,22	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua destilada estéril c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 2,00 mg de Olopatadina		

Denominación genérica: Clorhidrato de Olopatadina - Código ATC S01GX09.

Indicaciones: Ver prospecto adjunto.

Posología - Modo de administración: Ver prospecto adjunto.

Presentaciones:
Solución Oftálmica al 0,1%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.
Solución Oftálmica al 0,2%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Consérvese el frasco gotero en forma vertical, bien cerrado y en lugar seco a una temperatura ambiente entre 15°C y 25°C. No se congele. Mantener en su envase original. Desechar el producto a los 30 días de abierto el frasco.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Partida N°.....
Serie N°.....
Fecha de vencimiento.....

Director Técnico ***DE BONIS, Fabián***

Fabián De Bonis
TECHNIPHARM DE ARGENTINA S.A
Director Técnico

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

3404

A.N.M.A.T. FOLIO 231 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO
ZEPIKEN
Olopatadina
Solución oftálmica 0,1%
Solución oftálmica 0,2%

Industria Argentina	Venta Bajo Receta	
Fórmula cualicuantitativa:		
Cada mL de solución oftálmica 0,1% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	1,11	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua para inyectables c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 1,00 mg de Olopatadina		
Cada mL de solución oftálmica 0,2% contiene:		
Olopatadina (como clorhidrato) *	2,22	mg
Povidona K30	18,00	mg
Cloruro de Sodio	5,50	mg
Cloruro de Benzalconio	0,10	mg
Edetato de Sodio Dihidratado	0,10	mg
Fosfato Dibásico de Sodio	5,00	mg
Agua destilada estéril c.s.p.	1,00	mL
* equivale a 2,00 mg de Olopatadina		

Denominación genérica: Clorhidrato de Olopatadina - Código ATC S01GX09 - Descongestivo y Antialérgico Oftálmico.

Indicaciones: Antihistamínico para uso tópico conjuntival. El uso de Clorhidrato de Olopatadina, está especialmente indicado para la prevención temporaria de la picazón o comezón ocular, provocada por la conjuntivitis alérgica, así como para el tratamiento de signos y síntomas oculares asociados con padecimientos alérgicos.

Farmacocinética/Farmacodinamia: La Olopatadina es un inhibidor de la liberación de histamina que tiene lugar a partir de las células cebadas, y un H_1 antagonista, relativamente histamínico selectivo, que inhibe la reacción de hipersensibilidad inmediata, tipo 1, *in vivo* e *in vitro*. La Olopatadina no ejerce efecto alguno sobre los receptores alfa-adrenérgicos, dopamínicos, muscarínicos del tipo 1 y 2 y serotoninérgicos. Se ha comprobado la existencia de un bajo nivel de exposición sistémica después de la administración de Olopatadina por vía ocular tópica en el hombre. En estudios llevados a cabo en voluntarios normales que fueron tratados bilateralmente con dosis de Olopatadina, solución oftálmica al 0,15%, siguiendo un régimen de aplicación de una dosis cada 12 horas durante un período de 2 semanas en total, se pudo demostrar que las concentraciones de esta droga en plasma, por lo general, se encontraban por debajo del límite de cuantificación de la valoración correspondiente (<0,5 ng/ml). En aquellas muestras en las cuales la Olopatadina resultó cuantificable, las cantidades de esta droga normalmente se detectaron dentro de un lapso de 2 horas, a partir de la administración de la dosis correspondiente, y dicha cuantificación osciló en los siguientes valores: de 0,5 a 1,3 ng/ml. También se comprobó que la vida media de esta droga en plasma tuvo una duración de aproximadamente 3 horas, y su eliminación se produjo - predominantemente - por vía renal (excreción renal). Aproximadamente, 60-70% de la dosis administrada se recuperó en la orina como droga madre. También se detectaron dos metabolitos en la orina: el monodesmetilo y el N-óxido, en bajas concentraciones. Los resultados obtenidos a partir

Miriam Patricia Juarez
Apoderada

Fabian De Bonis
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
Director Técnico

A.N.M.A.T. FOLIO 224

de estudios de estimulación antígena conjuntival demostraron que el Clorhidrato de Olopatadina, solución oftálmica resultó ser significativamente más eficaz que su vehículo (placebo) en cuanto a la prevención de la picazón o comezón ocular, relacionada con la conjuntivitis alérgica, según se pudo comprobar, tanto inicialmente como al cabo de 8 horas de la administración de la dosis correspondiente, en aquellos pacientes sometidos a la estimulación antígena.
Contraindicaciones y Advertencias Generales: Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de su formulación. Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de este producto, embarazo, lactancia, niños menores de 3 años de edad.

Restricciones de uso durante embarazo y lactancia, uso pediátrico: Embarazo - Categoría B: en estudios llevados a cabo en ratas y conejos, se comprobó que la Olopatadina no resultó ser teratogénica en dichos animales. Sin embargo, aquellas ratas tratadas con dosis de 600 mg/kg/día o dosis equivalentes a 93.750 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano, y aquellos conejos tratados con dosis de 400 mg/kg/día o dosis equivalentes a 62.500 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano, exhibieron una disminución en el porcentaje o índice de fetos vivos durante la organogénesis. Hasta el momento no existen, sin embargo, estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios llevados a cabo en animales no siempre parmiten predecir las respuestas en los seres humanos, esta droga deberá utilizarse en mujeres embarazadas únicamente cuando el posible beneficio para la madre justifique el posible riesgo para el embrión o el feto. Madres que amamantan: se ha detectado la presencia de Olopatadina en la leche de ratas en período de lactancia o amamantamiento, tras la administración oral de esta droga. Se desconoce si la administración ocular tópica de esta droga puede llegar a resultar o derivar en una absorción sistémica suficiente como para producir niveles o cantidades detectables de droga en la leche materna humana. No obstante, se deberá tener suma precaución al administrar este medicamento a mujeres en período de lactancia o amamantamiento. Uso pediátrico: aún no se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de este producto en pacientes pediátricos menores de 3 años de edad.

Reacciones Secundarias y Adversas: Se reportaron cefaleas a una incidencia del 7%. Las siguientes reacciones adversas adicionales fueron reportadas con una incidencia menor al 5%:
- **Reacciones Oculares:** Ardor o comezón, ojo seco, sensación de cuerpo extraño, hiperemia, queratitis, edema palpebral y prurito.
- **Reacciones No oculares:** Astenia, síndrome de frío, faringitis, rinitis, sinusitis y cambios en el gusto.

Interacciones medicamentosas y de otro género: Hasta el momento no se han realizado estudios específicos de interacciones medicamentosas con otras drogas.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio: No se han reportado alteraciones de pruebas de laboratorio con el uso tópico.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad: La Olopatadina administrada por vía oral no resultó ser específicamente carcinógena en ratones y ratas, en dosis de hasta 500 mg/kg/día y de hasta 200 mg/kg/día, respectivamente. Con base en un tamaño de gota de 40 µL, estas dosis fueron 78.125 y 31.250 veces más elevadas que el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano. En un ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro* (test de Ames), llevado a cabo con la Olopatadina, no se observó ningún potencial mutagénico. Tampoco se observó potencial mutagénico alguno en otros dos ensayos llevados a cabo con Olopatadina a saber: un ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en mamíferos y un ensayo *in vivo*, llevado a cabo con micronúcleos de ratón (test del micronúcleo del ratón). También se comprobó que la Olopatadina administrada en ratas machos y hembras, en dosis orales equivalentes a 62.500 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano, provocó una leve disminución en el índice de fertilidad y una reducción o disminución en el porcentaje de implantes; no se observó ningún efecto sobre la función reproductiva al utilizar dosis equivalentes a 7.800 veces el nivel de dosis máximo recomendado para el uso ocular humano.

Miriam Patricia Juárez
Apoderada

Fabian De Bonis
TECHNOPHERM DE ARGENTINA S.A
Director Técnico

3404

A.N.M.A.T. FOLIO 235 MESA DE ENTRADAS

Posología y modo de administración: Producto para uso tópico exclusivamente. No debe inyectarse. Aplicar 1 a 2 gotas en el fondo del saco conjuntival del/de los ojo/s afectado/s a intervalos de 6 a 8 horas.
En caso que el paciente hubiera olvidado aplicar la dosis, ésta debe ser aplicada en cuanto percibiera la omisión, pero no debe hacerlo si está próxima la hora de la siguiente aplicación. No deben duplicarse las dosis. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, debe consular al médico.
Se recomienda no usar lentes de contacto durante el período de tratamiento.
Para prevenir la contaminación del producto, se debe cuidar que el pico gotero no entre en contacto con los párpados o áreas circundantes ni con ninguna superficie.

Información para los pacientes: No debe ingerirse. Al igual que con otros productos oftalmológicos que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes no deben usar lentes de contacto blandos durante la aplicación. El producto es elaborado en condiciones estériles. Los pacientes deben evitar que el pico del gotero entre en contacto con cualquier superficie, ya que esto puede contaminar la suspensión. El contenido es estéril hasta que el precinto de garantía se rompe. No se administre si el precinto de garantía se encuentra dañado o roto. No se deje al alcance de los niños. Su venta requiere receta médica. El uso de este medicamento queda bajo estricto control médico.

Sobredosificación: La sobredosis tópica puede ser retirada del/os ojo/s con agua tibia corriente. En caso de molestias posteriores acuda de inmediato con su médico.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, TE (011) 4962-6666/2247
Hospital de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115
Hospital A. Posadas TE: (011) 4654-6648/4658/7777

Presentaciones:
Solución Oftálmica al 0,1%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.
Solución Oftálmica al 0,2%: envases conteniendo 1 frasco gotero de 2,5; 5,0; 10,0 o 20,0 mL.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento: Consérvese el frasco gotero en forma vertical, bien cerrado a una temperatura ambiente no mayor a 30°C. No se congele. Mantener en su envase original. Desechar el producto a los 30 días de abierto el frasco.

Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Partida N°.....
Serie N°.....
Fecha de vencimiento.....

Director Técnico ***De Bonis, Fabián***

Miriam Patricia Juarez
Apod

Fabian De Bonis
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
Director Técnico

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-013238-11-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3404, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ZEPIKEN.

Nombre/s genérico/s: OLOPATADINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: CALLE 145 N° 1547, BERAZATEGUI, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION OFTALMICA.

Nombre Comercial: ZEPIKEN.

Clasificación ATC: S01GX09.

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

Indicación/es autorizada/s: ANTIHISTAMINICO PARA USO TÓPICO CONJUNTIVAL. EL USO DE CLORHIDRATO DE OLOPATADINA, ESTA ESPECIALMENTE INDICADO PARA LA PREVENCION TEMPORARIA DE LA PICAZON O COMEZON OCULAR, PROVOCADA POR LA CONJUNTIVITIS ALERGICA, ASI COMO PARA EL TRATAMIENTO DE SIGNOS Y SINTOMAS OCULARES ASOCIADOS CON PADECIMIENTOS ALERGICOS.

Concentración/es: 1 mg de OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO) 1 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.5 mg, CLORURO DE BENZALCONIO 0.1 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml, POVIDONA K 30 18 mg, EDETATO DISODICO DIHIDRATADO 0.1 mg, FOSFATO DIBASICO DE SODIO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD BLANCO, CON TAPA DE SEGURIDAD E INSERTO GOTERO.

Presentación: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

Contenido por unidad de venta: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION OFTÁLMICA.

Nombre Comercial: ZEPIKEN.

Clasificación ATC: S01GX09.

Indicación/es autorizada/s: ANTIHISTAMINICO PARA USO TÓPICO CONJUNTIVAL. EL USO DE CLORHIDRATO DE OLOPATADINA, ESTA ESPECIALMENTE INDICADO PARA LA PREVENCION TEMPORARIA DE LA PICAZON O COMEZON OCULAR, PROVOCADA POR LA CONJUNTIVITIS ALERGICA, ASI COMO PARA EL TRATAMIENTO DE SIGNOS Y SINTOMAS OCULARES ASOCIADOS CON PADECIMIENTOS ALERGICOS.

Concentración/es: 2 mg de OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: OLOPATADINA (COMO CLORHIDRATO) 2 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 5.5 mg, CLORURO DE BENZALCONIO 0.1 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml, POVIDONA K 30 18 mg, EDETATO DISODICO DIHIDRATADO 0.1 mg, FOSFATO DIBASICO DE SODIO 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEBD BLANCO, CON TAPA DE SEGURIDAD E INSERTO GOTERO.

Presentación: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

Contenido por unidad de venta: envases con 2.5, 5, 10 y 20 ml de solución oftalmica.

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

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA MENOR A 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A. el Certificado Nº 56736, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 12 JUN 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 3404

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.