



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

"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° **5953**

10 OCT 2012

BUENOS AIRES,

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005213-12-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones ATLAS FARMACEUTICA 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.

5 Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de un país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

5
juu



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5 9 5 3

Registro.

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.

S
r
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 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;





*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5953

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 PROMIXIM y nombre/s genérico/s DIFLUPREDNATO, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por ATLAS FARMACEUTICA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

J
-
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.

JW A



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

"2012 - Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 5953

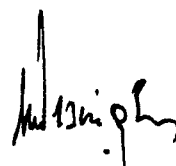
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción 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. Inscribáse 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 N°:1-0047-0000-005213-12-4

DISPOSICIÓN N°: **5953**


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





"2012 - Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

*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 Nº: **5953**

Nombre comercial: PROMIXIM

Nombre/s genérico/s: DIFLUPREDNATO

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: JOAQUIN V GONZALEZ 2569/71, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: EMULSION OFTALMICA ESTERIL.

Nombre Comercial: PROMIXIM.

Clasificación ATC: S01BA.

Indicación/es autorizada/s: Es un corticoesteroide tópico, indicado para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la cirugía ocular.

Concentración/es: 0.05 g / 100 ml de DIFLUPREDNATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIFLUPREDNATO 0.05 g / 100 ml.

Excipientes: GLICERINA 5 g, POLISORBATO 80 2 g, EDETATO DE SODIO 0.01 g,

JM



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

ACIDO BORICO 0.1 g, ACETATO DE SODIO 0.05 g, ACIDO CLORHIDRICO O
HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR PH, ACIDO SORBICO 0.1 g, ACEITE DE
RICINO 5 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml.

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 5 ml de emulsión.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 ml de emulsión.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C y 25°C. NO CONGELAR;

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°: **5 9 5 3**

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



"2012 - Año de homenaje al Doctor D MAMEL BELGRANO"

*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

5 9 5 3


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.*

"2012 - Año de homenaje al Doctor D MANUEL BELGRANO"

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-005213-12-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 5953, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por ATLAS FARMACEUTICA 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: PROMIXIM

Nombre/s genérico/s: DIFLUPREDNATO

Industria: ARGENTINA.

5. Lugar/es de elaboración: JOAQUIN V GONZALEZ 2569/71, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: EMULSION OFTALMICA ESTERIL.

Nombre Comercial: PROMIXIM.

Clasificación ATC: S01BA.

Indicación/es autorizada/s: Es un corticoesteroide tópico, indicado para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la cirugía ocular.

3



"2012 - Año de homenaje al Doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

Concentración/es: 0.05 g / 100 ml de DIFLUPREDNATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DIFLUPREDNATO 0.05 g / 100 ml.

Excipientes: GLICERINA 5 g, POLISORBATO 80 2 g, EDETATO DE SODIO 0.01 g, ACIDO BORICO 0.1 g, ACETATO DE SODIO 0.05 g, ACIDO CLORHIDRICO O HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR PH, ACIDO SORBICO 0.1 g, ACEITE DE RICINO 5 g, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml.

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 5 ml de emulsión.

Contenido por unidad de venta: envases con 5 ml de emulsión.

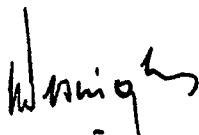
Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15°C y 25°C. NO CONGELAR;

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a ATLAS FARMACEUTICA S.A. el Certificado N° **56886**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 10 OCT 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **5953**


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



Promxim ®, Emulsión oftálmica Estéril.
Proyecto de Prospecto

Pág. 1 de 5



PROYECTO DE PROSPECTO

PROMIXIM® DIFLUPREDNATO 0,05% Emulsión Oftálmica Estéril

Industria Argentina

Venta bajo receta

Composición:

Cada 100 ml de emulsión oftálmica contiene:

Difluprednato 0,05 g, ácido bórico 0,1 g, ácido sórbico 0,1 g, aceite de ricino 5 g, glicerina 5 g, polisorbato 80 2 g, acetato de sodio 0,05 g, edetato de sodio 0,01 g, hidróxido de sodio 10% y/o ácido clorhídrico 10 % para ajustar pH, Agua Purificada c.s.p. 100 ml

Acción Terapéutica:

Código ATC: S01BA

Antiinflamatorio tópico para uso oftálmico

Indicaciones:

PROMIXIM® emulsión oftálmica es un corticoesteroide tópico, indicado para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la cirugía ocular.

Acción Farmacológica:

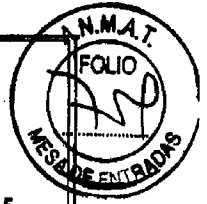
Los corticoesteroides inhiben la respuesta inflamatoria a una variada cantidad de agentes provocadores que pueden demorar o endentecer la curación. Inhiben edemas, deposición de fibrina, dilatación capilar, migración leucocitaria, proliferación capilar, proliferación de fibroblastos, deposición de colágeno y formación de cicatrices asociadas con la inflamación. No existe una explicación generalmente aceptada para el mecanismo de acción de los corticoesteroides oculares. Sin embargo, se cree que los corticoesteroides actúan por la inducción de proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A₂, llamadas de forma genérica lipocortinas. Se considera que estas proteínas controlan la biosíntesis de los mediadores potentes de la inflamación tales como las prostaglandinas y los leucotrienos inhibiendo la liberación de su precursor común, al ácido araquidónico. El ácido araquidónico es liberado desde los fosfolípidos de la membrana a través de la fosfolipasa A₂.

El difluprednato tiene estructura similar a la de los demás corticoesteroides.

Farmacocinética:

El difluprednato sufre desacetilación *in vivo* a 6α,9-difluoroprednisolona 17-butilato (DFB), un metabolito activo de difluprednato. La absorción sistémica de difluprednato luego de la instilación ocular es limitada, detectándose niveles de DFB por debajo de los límites de cuantificación.

ATLAS FARMACÉUTICA S.A.
FABR. CED. A E. GONZÁLEZ
DIRECCIÓN GENERAL Y
ASISTENCIA TÉCNICA



Promixim ®, Emulsión oftálmica Estéril.
Proyecto de Prospecto

Pág. 2 de 5

Posología:

Adultos: Instilar una gota en el saco conjuntival del/los ojo/s afectado/s 4 veces al día, comenzando 24hs luego de la cirugía y continuando durante las primeras 2 semanas del periodo post-operatorio; luego, instilar 2 veces al día durante una semana y posteriormente evaluar de acuerdo a la respuesta del paciente.

Contraindicaciones:

Al igual que otros corticoesteroides oftálmicos, PROMIXIM® emulsión oftálmica está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales activas en la córnea y conjuntiva, incluyendo queratitis epitelial por herpes simples (queratitis dendrítica), vaccinia, y varicela, como así también en infección micobacteriana del ojo y enfermedades fúngicas de las estructuras oculares.

Menores de 18 años.

Precauciones y Advertencias:

Aumento de la PIO: El uso prolongado de los corticoesteroides puede derivar en glaucoma con daño en el nervio óptico, defectos en la agudeza visual y campos visuales. Los esteroides deben usarse con precaución en presencia de glaucoma. Si este producto se usa durante 10 días o más, debe controlarse la presión intraocular.

Cataratas: El uso de corticoesteroides suele derivar en la formación de catarata subcapsular posterior.

Cicatrización tardía: El uso de esteroides luego de la cirugía de cataratas puede demorar la cicatrización y aumentar la incidencia de la formación de flictenas. En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, se ha observado que las perforaciones se presentan con el uso de esteroides tópicos. La orden de prescripción inicial y renovación del uso del medicamento durante más de 28 días, debe ser hecha por el médico únicamente luego de examinar al paciente con la ayuda de la magnificación, como por ejemplo, con biomicroscopía de lámpara de hendidura y, cuando fuere necesario, tinción con fluoresceína.

Infecciones bacterianas: El uso prolongado de corticoesteroides suprimiría la respuesta del huésped y en consecuencia aumentaría el riesgo de infecciones oculares secundarias. En estados purulentos agudos, los esteroides enmascaran la infección o potencian la infección existente. Si los signos y síntomas no mejoran luego de 2 días, el paciente debe ser re-evaluado.

Infecciones virales: El empleo de medicamentos con corticoesteroides en el tratamiento de pacientes con antecedentes de herpes simples requiere de una gran precaución. El uso de esteroides oculares prolonga el curso y puede exacerbar la severidad de diversas infecciones virales del ojo.

Infecciones fúngicas: Las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse coincidentemente con la aplicación a largo plazo de esteroides locales. La invasión de hongos debe ser considerada en cualquier ulceración persistente de la córnea donde se haya utilizado o se esté utilizando un esteroide. Deben hacerse cultivos fúngicos cuando se considere necesario.

Uso tópico oftálmico únicamente: PROMIXIM® emulsión oftálmica no está indicada para la administración intraocular.

[Handwritten signature]
FARMACIA LAS CASAS
CALLE GUZMÁN
DIRECCIÓN GENERAL
MEXICO D.F.

Reacciones Adversas:

Las reacciones adversas asociadas con los esteroides oftálmicos incluyen presión intraocular elevada, que puede estar asociada con un daño en el nervio óptico, defectos en la agudeza visual y en el campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, infección ocular secundaria por patógenos, incluyendo herpes simplex, y perforación del globo ocular donde se presenta adelgazamiento de córnea o esclerótica.

Las reacciones adversas oculares que se presentaron con el uso de difluprednato emulsión tópica fueron: edema de córnea, hiperemia ciliar y conjuntival, dolor ocular, fotofobia, opacificación capsular posterior, células en cámara anterior, queratitis punctata y reducción de la agudeza visual.

Embarazo:

Efectos teratogénicos:

Embarazo Categoría C. Se ha demostrado que el difluprednato es embriotóxico (disminución en el peso corporal del embrión y retraso en la osificación embrionaria) y teratogénico (paladar hendido y defectos esqueléticos) cuando se lo administra por vía subcutánea a conejos durante la organogénesis a una dosis de 1-10 µg/kg/día. Debido a que el uso de difluprednato durante embarazo en mujeres no ha sido evaluado, y no puede descartarse la posibilidad de daño, PROMIXIM® emulsión oftálmica se utilizará durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial del embrión o feto.

Lactancia:

Aún no se ha comprobado si la administración tópica oftálmica de corticoesteroides podría derivar en absorción sistémica suficiente como para generar cantidades detectables en la leche materna. Los corticoesteroides administrados por vía sistémica pasan a la leche materna y podrían suprimir el crecimiento, interferir con la producción de corticoesteroides endógenos, o causar otros efectos adversos. Debe tenerse precaución cuando se administra PROMIXIM® a mujeres en período de lactancia.

Pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

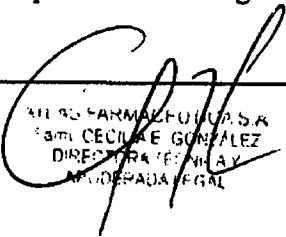
Geriatría:

En general, no se han observado diferencias en la seguridad y eficacia entre pacientes de edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Trastornos de la Fertilidad:

El difluprednato no fue genotóxico *in vitro* en la prueba de Ames y en cultivo de células de mamíferos CHL/IU (una línea celular fibroblástica derivada de los pulmones de hámsters hembras recién nacidas). Un ensayo de micronúcleos *in vivo* con difluprednato en ratones resultó también negativo. El tratamiento de ratas hembras y machos con difluprednato vía subcutánea de aproximadamente 10µg/kg/día previo a y durante el apareamiento no representó impedimento en la fertilidad para ambos géneros.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de difluprednato.


ATLAS FARMACÉUTICA S.A.
Cecilia E. González
DIRECTORA TÉCNICA Y
RESPONSABLE LEGAL



Promixim ®, Emulsión oftálmica Estéril.
Proyecto de Prospecto

Pág. 4 de 5



Interacciones:

No se han llevado a cabo estudios de interacciones medicamentosas con PROMIXIM ®, Emulsión oftálmica estéril.

Sobredosificación:

En caso de sobredosificación o por ingestión accidental, concurrir al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Intoxicaciones:

Atención especializada para Niños:

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

Sanchez de Bustamante 1399 (C.A.B.A.)

Atención especializada para Adultos:

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

Av. Presidente Illia y Marconi (Haedo - Pcia. de Buenos Aires)

Hospital Fernández (Unidad Toxicológica): (011) 4808-2655

Cerviño 3356 (C.A.B.A.)

Conservación:

Mantener entre 15-25°C. No congelar. Proteger de la luz.

Utilizar dentro de los 30 días de abierto el frasco.

Información para el paciente:

El producto es estéril cuando es empacado. Debería advertirse a los pacientes para evitar que la punta del gotero entre en contacto con cualquier superficie, ya que se contaminaría la emulsión. Se debe instruir al paciente para que si se presenta dolor o si se agravara el enrojecimiento, picazón o inflamación, consulte a su médico. Como toda preparación oftálmica que contiene conservantes, debe advertirse a los pacientes sobre no usar lentes de contacto cuando utilizan PROMIXIM®.

Presentación:

PROMIXIM® emulsión oftálmica se presenta en frascos goteros de 5ml.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

UTILIZAR DENTRO DE LOS 30 DÍAS DE ABIERTO EL FRASCO

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Directora Técnica: Cecilia E. González, Farmacéutica.

Atlas Farmacéutica S.A.

Joaquín V. González 2569 (C1417AQI) C.A.B.A.

Tel: (011) 4566-8188

ATLAS FARMACÉUTICAS S.A.
Farm. CECILIA E. GONZÁLEZ
DIRECTORA TÉCNICA



Promixim ®, Emulsión oftálmica Estéril.
Proyecto de Prospecto

Pág. 5 de



Domicilio Legal: Calle 56 N° 720 (La Plata - Pcia. de Buenos Aires)

Fecha de última revisión:

[Handwritten Signature]
D. AS FARMALENTIVAS S.A.
D. PEDRO DE GONZALEZ
D. NEGOCIATECUN S.A.
BARRIO DE LA PLATA