República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-548-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 28 de Septiembre de 2018

Referencia: 1-0047-0000-004174-18-4

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-004174-18-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RELESTAT / CLORHIDRATO DE EPINASTINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, CLORHIDRATO DE EPINASTINA 0,05 g/100 ml; aprobada por Certificado N° 51.988.

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

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

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

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RELESTAT / CLORHIDRATO DE EPINASTINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA,

CLORHIDRATO DE EPINASTINA 0,05 g/100 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos IF-2018-33135110-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-33135208-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-33135335-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 51.988, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004174-18-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2018.09.28 09:44:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
Ministerio de Salud y Desarrollo Social

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, s=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.09.28 09:44:15 -03'00'

Allergan

PROYECTO DE ROTULO

RELASTAT®
CLORHIDRATO DE EPINASTINA 0,05%
Solución oftálmica estéril

Industria Brasileña | Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100ml contiene:
Principio Activo: Epinastina Clorhidrato 0,05 g
Excipientes: Cloruro de benzalconio; Fosfato monobásico de sodio dihidratado; Cloruro de sodio; edetato disódico; Hidróxido de sodio, Ácido clorhídrico 1 N o Hidróxido de sodio 1 N c.s.p. ajustar pH; Agua purificada c.s.p. 100 mL

POSOLOGÍA
Ver prospecto adjunto.

PRESENTACIÓN
Envases en frasco plástico gotero con 5 ml

Conservación: mantener a temperaturas entre 15° y 25°C.

Lote N°
Vencimiento:

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE 0-800-999-6300

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N° 51.988

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuído por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)
Director Técnico: Sergio Germán Shiroma – Farmacéutico

Sergio German Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33135110-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Julio de 2018

Referencia: rótulo 4174-18-4 Certif 51988.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 11:28:32 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 11:28:37 -03'00'

Allergan

PROYECTO DE PROSPECTO

RELESTAT®
CLORHIDRATO DE EPINASTINA 0,05%
Solución oftálmica estéril

Industria Brasileña | Venta bajo receta

1. COMPOSICIÓN.

Cada 100ml contiene:

Principio Activo: Epinastina Clorhidrato 0,05 g

Excipientes: Cloruro de benzalconio; Fosfato monobásico de sodio dihidratado; Cloruro de sodio; edetato disódico; Hidróxido de sodio. Ácido clorhídrico 1 N o Hidróxido de sodio 1 N c.s.p. ajustar pH: Agua purificada c.s.p. 100 mL

2. FORMA FARMACÉUTICA.

RELESTAT® es una solución oftálmica estéril de Epinastina Clorhidrato 0.05%.

3. ACCIÓN TERAPÉUTICA.

Antialérgico para uso tópico oftálmico

Código ATC: SO1GX10

4. INDICACIONES.

Tratamiento de los síntomas de la conjuntivitis alérgica (ardor, enrojecimiento, picazón, lagrimeo, hinchazón)

5. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS.

5.1 Mecanismo de Acción.

La epinastina es un potente antagonista directo del receptor H_1 de Histamina, tópicamente activo;con una elevada selectividad por el receptor H_1- de Histamina y afinidad comprobada por el receptor H_2 de Histamina. La Epinastina también tiene afinidad con los receptores α_1-, α_2- y 5-HT_2-.

Tiene baja afinidad para sitios receptores de colinérgicos, dopaminérgicos y una variedad de otros sitios receptores.

La Epinastina no atraviesa la barrera hemato-encefálica y por lo tanto no induce efectos colaterales en el sistema nervioso central, es decir, no tiene efecto sedante.

5.2 Eficacia Clínica.

RELESTAT® fue evaluado en comparación con el vehículo usando un modelo validado, el Modelo de Exposición al Antígeno Conjuntival (CAC) (CSR 198027-001). En la consulta 1 (día 0), se realizó una prueba de detección de antígeno para determinar que concentración de éste produciría una respuesta positiva (es decir, un puntaje de hiperemia ≥ 2 en el fondo del saco conjuntival y un puntaje de prurito ocular ≥ 2 en ambos ojos). En la consulta 2 (día 7), los pacientes fueron sometidos a una prueba confirmatoria del antígeno y la dilución determinada en la consulta 1. En la consulta 3 (día 21), los pacientes recibieron 1 gota del medicamento de estudio en cada ojo 15 minutos antes

Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

de la exposición al antígeno para determinar el inicio de la acción. En la consulta 4 (día 35), los pacientes recibieron 1 gota de la medicación de estudio 8 horas antes de la exposición al antígeno para evaluar la duración de la acción. Los resultados demostraron que **RELESTAT®** fue superior al vehículo en la reducción de la severidad del prurito ocular y la hiperemia conjuntival asociados a la conjuntivitis alérgica. Resultados adicionales del estudio demostraron que **RELESTAT®** fue superior al vehículo en la reducción de las variables de eficacia secundarias de la hiperemia ciliar y epiescleral, quemosis, hinchazón del párpado y lagrimeo.

La solución oftálmica de Epinastina Clorhidrato también fue evaluada en 2 estudios de provocación controlados con vehículo realizados con un diseño cruzado aleatorio. En el Estudio 214.3, los pacientes fueron sometidos a períodos de tratamiento de 2 días antes de cada uno de los 4 tests de provocación, separados por períodos de interrupción de 10-14 días. En el Estudio 214.8, los pacientes fueron sometidos a períodos de tratamiento de 2 días antes de cada uno de los 3 tests de provocación, separados por períodos de lavado de aproximadamente 14 días. Los resultados de ambos estudios mostraron que la solución oftálmica de Epinastina Clorhidrato redujo significativamente la suma de las puntuaciones para prurito ocular, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño, comparado con el vehículo, y evitó estos síntomas inducidos por alérgenos por hasta 8 horas (CSRs U95-0520, U97-2143). Además, el Estudio 214.8 demostró que la solución oftálmica de Epinastina Clorhidrato fue comparable a Levocabastina en la reducción de los síntomas oculares indicados anteriormente (U97-2143). En otro estudio de provocación controlado con vehículo (Estudio 214.11) en que los pacientes recibieron el medicamento por 6 semanas, no se observó taquifilaxis y la solución oftálmica de Epinastina Clorhidrato fue bien tolerada (CSR U97-2690).

En un estudio ambiental de 8 semanas (Estudio 198027-003) con análisis CAC, **RELESTAT®** fue superior al vehículo y no inferior a Levocabastina 0,05% en la reducción del puntaje del peor prurito ocular diario, durante un período de exposición máxima al polen de 2 semanas (CSR198027-003). En otro estudio ambiental (Estudio 214.7), la solución oftálmica de Epinastina Clorhidrato 0,05% fue más efectiva que el vehículo, con una tasa de respuesta del 63% de "excelente" o "buena" en el grupo de Epinastina, comparado con el 44% en el grupo del vehículo. La suma de las puntuaciones para prurito ocular, lagrimeo y sensación de cuerpo extraño en el grupo de Epinastina fue significativamente menor que el grupo del vehículo en todo el período de tratamiento (CSR U97- 0257).

Otro estudio ambiental de 6 semanas (Estudio 214.10) demostró que la reducción de la suma de las puntuaciones para prurito ocular, lagrimeo y la sensación de cuerpo extraño en el tiempo fue estadísticamente más significativa con la solución oftálmica de Epinastina Clorhidrato 0,05% comparado con la levocabastina (CSR U99-0270). Los resultados demostraron un rápido inicio de acción para Epinastina Clorhidrato 0,05% dentro de 3-5 minutos tras la prueba de antígeno conjuntival. Se demostró que la duración del efecto fue de 8 horas y por lo tanto haciendo que sea adecuado un régimen de dos veces al día. Este régimen de dosificación demostró ser seguro y efectivo por hasta 8 semanas sin evidencia de taquifilaxis.

5.3 Farmacocinética clínica:

a) Absorción.

La biodisponibilidad absoluta de Epinastina fue del 40% tras la administración de una dosis única vía oral de 20 mg a humanos (N = 12). La concentración máxima del fármaco fue de 14,6 ng/ml y se produjo dentro de las 2-3 horas tras la aplicación de la dosis (CSR

Sergio Germán [illegible]
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

Allergan

U87-0900). Cuando se administró una dosis de 10 mg dos veces al día durante 7 días. la concentración máxima del fármaco en estado estacionario fue de 9,1 ng/ml (N = 6) [CSR U86-0538]. Tras la dosificación ocular de dos veces al día. la concentración plasmática máxima de 0.04 ng/mL se alcanzó después de 2 horas. lo que indica una baja exposición sistémica. La farmacocinética de Epinastina tópica fue lineal. Las concentraciones de Epinastina en la lágrima alcanzaron su punto máximo instantáneamente y la concentración local de la droga fue sustancial (CSR 198027-004).

b) Distribución.

Epinastina se une en un 64% a las proteínas plasmáticas con una concentración de 20 ng/ml (CSR U97-0257). El volumen de distribución en estado estacionario fue de 417.3 litros (CSR U87-0900).

c) Metabolismo.

El metabolismo en humanos es mínimo porque la epinastina fue la especie más abundante excretada en la orina (el 81% del total de especies relacionadas a la droga). Hallazgos similares fueron observados en los resultados de eliminación fecal (N = 6) [CSR U90-0206].

d) Eliminación.

La vida media de eliminación plasmática terminal fue aproximadamente de8 horas tras la administración oral e intravenosa (N = 6) [CSRs U87-0900. U90-0206. U92-0412]. La vida media de eliminación plasmática terminal tras una administración de dos veces al día fue de 12 horas, similar a la vida media de 9 horas tras la administración de una única dosis. El clearence total sistémico y renal fueron de aproximadamente 55.7 y 30–32 l/h. respectivamente. lo que indica que la excreción renal es la principal vía de eliminación. Epinastina se excreta principalmente inalterada; aproximadamente el 55% de una dosis intravenosa es recuperada como droga inalterada en la orina, con cerca del 30% en las heces. Menos del 10% es metabolizada. La eliminación renal se produce principalmente a través de la secreción tubular activa. La farmacocinética de epinastina es lineal con un rango de dosis oral de 10-40 mg/día.

6. POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION.

RELESTAT® se administra en forma tópica en el ojo.

La dosis recomendada para **RELESTAT®** una gota en cada ojo dos veces al día.

El tratamiento debe continuarse durante todo el período de exposición (por ejemplo. hasta que el polen estacional haya terminado o hasta que la exposición a alérgenos haya concluido) incluso cuando no hay síntomas.

RELESTAT® puede usarse en adolescentes (12 años de edad o más) en la misma dosificación que con adultos (CSRs 198027-001, 198027-003). No hay experiencia en estudios clínicos con el uso de **RELESTAT®** por más de 8 semanas.

En caso de que el paciente esté utilizando más de un medicamento oftálmico. se recomienda esperar al menos 10 minutos entre la instilación de **RELESTAT®** y el otro medicamento.

7. CONTRAINDICACIONES.

RELESTAT® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a Epinastina. cloruro de benzalconio o a cualquier otro componente de la formulación.

8. ADVERTENCIAS.

RELESTAT® es sólo para uso tópico, no para ser inyectado o para uso oral.

9. PRECAUCIONES.

9.1 Información para el Paciente.

Debe advertirse al paciente que no debe usar lentes de contacto si tiene los ojos rojos. La solución oftálmica de **RELESTAT®** no debería utilizarse para tratar la irritación relacionada con los lentes de contacto.

El preservante utilizado en **RELESTAT®**, Cloruro de Benzalconio, puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas. Por lo tanto, los pacientes que usan este tipo de lentes deben ser instruidos para que las retiren antes de la administración de **RELESTAT®** y esperar entre 10 a 15 minutos para colocarse las lentes nuevamente.

Se debe advertir a los pacientes evitar que la punta del frasco entre en contacto con el ojo, las estructuras circundantes, los dedos u otra superficie, para evitar que la solución se contamine con bacterias comunes que causan infecciones oculares. El ojo puede dañarse seriamente y puede producirse la consecuente pérdida de la visión al utilizar soluciones contaminadas.

El frasco debe mantenerse bien cerrado cuando no se utiliza.

9.2 Interacciones Medicamentosas.

No se han realizado estudios específicos de interacciones farmacológicas con **RELESTAT®**.

No se han anticipado interacciones fármaco-fármaco en humanos ya que las concentraciones sistémicas de epinastina son extremadamente bajas luego de la administración ocular. Adicionalmente, la epinastina es excretada en humanos principalmente sin modificación indicando un bajo nivel de metabolismo. No se han realizado estudios específicos de interacción con otros productos medicinales con **RELESTAT®**.

9.3 Carcinogénesis.

En estudios de carcinogénesis por dieta de 18 meses o 2 años en ratones o ratas, respectivamente, epinastina no resultó ser carcinogénica en dosis de hasta 40 mg/kg [aproximadamente 40.000 veces la dosis máxima humana ocular recomendada de 0.001 mg/kg/día (MROHD), sobre una base de mg/kg, considerando una absorción del 100% en humanos y animales].

9.4 Mutagénsesis.

Se evaluó el potencial mutagénico de epinastina en una batería completa de ensayos de toxicidad genética (in vitro, in vivo e in vivo/in vitro). La evidencia completa sugiere que Epinastina no es genotóxica.

Epinastina en lotes recién sintetizados fue negativa para mutagenicidad en ensayos Ames/Salmonella (Reporte U02-1056) y en ensayos de aberración cromosómica in vitro utilizando linfocitos humanos (Reporte U02-1311). Se observaron resultados positivos con lotes de Epinastina antiguos en dos estudios de aberración cromosómica In Vitro llevados a cabo con linfocitos periféricos humanos y con células V79 (Informes U82-0062, U88-0597), respectivamente. Epinastina fue negativa en estudios de clastogenicidad in vivo, incluso en ensayos de micronúcleo en ratones (Informes U83-0048, U88-0706) y en ensayos de aberración cromosómica en hamsters chinos (Informes

Sergio German Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

U84-0288, U89-0002). La epinastina también fue negativa en ensayos de transformación celular utilizando células embrionarias de hamsters sirios (Informe U86-0725), ensayos de mutación puntual de células de mamíferos V79/HGPRT y en ensayos de síntesis de ADN sin programación in vivo/in vitro utilizando hepatocitos primarios de ratas (Informes U89-0051, U89-0101).

9.4 Deterioro de la Fertilidad.

Epinastina no tuvo efecto en la fertilidad de ratas macho y disminuyó la fertilidad en ratas hembra con una dosis vía oral de hasta 120.000 veces la dosis terapéutica ocular diaria en humanos (Informe U87-0466).

El ciclo del celo y el índice de fertilidad se modificaron en un día en las hembras, lo que presuntamente es un efecto de la toxicidad materna que resulta de la disminución del consumo de alimentos y la disminución del aumento de peso corporal. El índice de apareamiento en la generación de los padres, así como el menor tamaño y peso fetal de las crías no se vieron afectados. El NOAEL de este estudio fue de 30 mg/kg/día (una dosis 30.000 veces mayor que la dosis terapéutica ocular diaria en humanos).

- Estudios de Desarrollo Embrio-Fetal.

Un estudio de desarrollo embrio-fetal en ratas (Reporte U82-0063), mostró toxicidad materna a dosis de 200 mg/kg/día cuando 5 madres murieron por insuficiencia cardíaca. Un estudio de desarrollo embrio-fetal en conejos (Reporte U84-0243) mostró embrio-toxicidad a dosis de 75 mg/kg/día, cuando 3 madres tuvieron reabsorciones completas. No hubo malformaciones fetales inducidas por fármacos en ninguno de los estudios. Los NOAEL para embrio-toxicidad o efectos maternos fueron 35 mg/kg/día en ratas y 15 mg/kg/día en conejos (35.000 y 15.000 veces la dosis oftálmica diaria en humanos, respectivamente).

- Estudios Pre-Natales y Post-Natales.

En un estudio multigeneracional en ratas (Reporte U97-0806). Epinastina no afectó la maduración, función o capacidad reproductiva de la descendencia a dosis ≤ 120 mg/kg/día. Se observó un aumento del peso corporal y una disminución del consumo de alimentos en el grupo de las madres a dosis de 120 mg/kg/día. El NOAEL para este estudio fue de 30 mg/kg/día (30.000 veces la dosis oftálmica diaria en humanos).

9.5 Embarazo.

Categoría de riesgo en el embarazo: categoría C

No se realizaron estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Se evaluó la seguridad de los comprimidos de Epinastina clorhidrato (10 ó 20 mg una vez por día) en 11 mujeres embarazadas. No se observaron reacciones adversas al medicamento y Epinastina no influyó en las mujeres embarazadas, en el parto o en los recién nacidos.

Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta en humanos, la solución oftálmica de **RELESTAT®** debería utilizarse durante el embarazo sólo si el posible beneficio justifica el posible riesgo para el feto.

9.6 Lactancia.

Un estudio en ratas lactantes reveló excreción de epinastina a través de la leche materna. No se sabe si esta droga se excreta en la leche humana. Dado que muchas drogas se excretan en la leche materna, debe tenerse cuidado al administrar la solución oftálmica de **RELESTAT®** a madres que estén amamantando.

Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

9.7 Uso Pediátrico:

No existen estudios adecuados y bien controlados con **RELESTAT®** en niños de menos de 3 años de edad. La seguridad de la administración ocular de Epinastina solución oftálmica fue evaluada en 96 niños entre 3 y 12 años de edad. la cual fue segura y bien tolerada (CSR 198027-002). La seguridad y efectividad de Epinastina fue establecida en pacientes con ≥ 12 años de edad (CSRs 198027-001, 198027-003). La administración de Epinastina solución oftálmica por hasta 8 semanas fue segura y bien tolerada.

9.8 Uso Geriátrico.

RELESTAT® no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años de edad.
Los datos de seguridad tras la comercialización de Epinastina Clorhidrato en comprimidos (hasta 20 mg una vez por día) indican que no existen diferencias de seguridad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes: por lo tanto, se considera que no es necesario ajustar la dosis.

9.9 Insuficiencia Renal.

RELESTAT® no se ha estudiado en pacientes con trastorno renal. Los datos de seguridad post-comercialización de la fórmula en comprimidos de clorhidrato de epinastina (hasta 20 mg una vez por día) indican que no existen temas de seguridad específicos para los pacientes con trastorno renal; por lo tanto, se considera que no es necesario ajustar la dosis (**RELESTAT®** SPC. 2007).

9.10 Insuficiencia Hepática.

RELESTAT® no se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático. Los datos de seguridad post-comercialización de la fórmula en comprimidos de clorhidrato de epinastina (hasta 20 mg una vez por día) indican que la incidencia de reacciones adversas fue mayor en este grupo, comparado con pacientes adultos sin trastorno hepático.

La dosis diaria de un comprimido de epinastina de 10 mg es más de 100 veces mayor que la dosis diaria con **RELESTAT®**. Además, el metabolismo de la epinastina en humanos es mínimo (< 10%). Por lo tanto, se considera que no es necesario ajustar la dosis.

9.11 Efectos Sobre la Capacidad Para Conducir Vehículos y Utilizar Máquinas.

Como con cualquier medicación ocular, si se produce visión borrosa transitoria después de la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de manejar o usar máquinas.

10. REACCIONES ADVERSAS.

10.1 Experiencia Clínica.

En estudios clínicos con clorhidrato de Epinastina 0.05% solución oftálmica. la mayoría de las reacciones adversas fueron oculares de gravedad leve a moderada, y ninguna fue seria.

Las reacciones adversas ≥ 1,0% de estudios con por lo menos 2 semanas de duración del tratamiento se indican en la tabla 1.

Tabla 1: *Eventos adversos ≥ 1.0%: Número (%) de eventos adversos totales y relacionados al tratamiento en estudios de Epinastina Clorhidrato 0,05% solución oftálmica con al menos 2 semanas de duración del tratamiento*.

Sergio Germán Sikroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.925

Pacientes ≥ 2 Semanas de Duración del Tratamiento [a, c] (N= 489)		
	EAs Relacionados al Tratamiento	**EAs Totales**
Trastornos Oculares		
Sensación de Quemazón / Irritación Ocular	18 (3,7%)	22 (4,5%)

* Eventos adversos relacionados al tratamiento (considerados como reacciones adversas) con tasas de incidencia ≥ 1,0% son listados en esta tabla. Todos los eventos adversos, independientemente de la causalidad, también están incluidos para referencia.
[a] Estudios 214.4, 214.6, y 214.7 (2 semanas de duración del tratamiento) [CSRs U96-2269, U96-2592, U97-0257]
[c] Estudios 003, 214.10 y 214.11 (6-8 semanas de duración del tratamiento) [CSRs 198027-003, U99-0270, U97-2690]

La tabla 2 presenta reacciones adversas relacionadas al tratamiento con tasas de incidencia < 1,0% en los estudios clínicos anteriores.**Tabla 2:** *Eventos adversos < 1,0% y > un reporte: Número (%) de eventos adversos totales y relacionados al tratamiento en estudios de epinastina clorhidrato 0,05% solución oftálmica con al menos 2 semanas de duración del tratamiento*.*

Pacientes ≥ 2 Semanas de Duración del Tratamiento [a, c] (N= 489)		
	EAs Relacionados al Tratamiento	**EAs Totales**
Trastornos del Sistema Nervioso		
Dolor de Cabeza	3 (0,6%)	16 (3,3%)
Trastornos Oculares		
Hiperemia Conjuntival	2 (0,4%)	4 (0,8%)
Prurito Ocular	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Alteración Visual	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Descarga Ocular	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Sequedad Ocular	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos.		
Asma	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Irritación Nasal	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Rinitis	1 (0,2%)	10 (2,0%)
Trastornos Gastrointestinales		
Alteración del Gusto	3 (0,6%)	3 (0,6%)

* Eventos adversos relacionados al tratamiento (considerados como reacciones adversas) con tasas de incidencia < 1.0% son listados en esta tabla. Todos los eventos adversos, independientemente de la causalidad, también están incluidos para referencia.
[a] Estudios 214.4, 214.6, y 214.7 (2 semanas de duración del tratamiento) [CSRs U96-2269, U96-2592, U97-0257]
[c] Estudios 003, 214.10 y 214.11 (6-8 semanas de duración del tratamiento) [CSRs 198027-003, U99-0270, U97-2690]

10.2 Experiencia Post-Comercialización.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post-comercialización de **RELESTAT®** en la práctica clínica (Documentos Justificativos, 2010

FOLIO 119 DE ENTRADA

y 2017). Debido a que estas reacciones se informan en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no pueden realizarse estimaciones de frecuencia.

- ***Trastornos Oculares:*** Hiperemia ocular, aumento del lagrimeo, dolor ocular, hinchazón de ojos, edema de parpado.
- ***Trastornos del Sistema Inmunitario:*** Reacción de hipersensibilidad que incluye síntomas y signos de alergia ocular y reacción alérgica en la piel

11. SOBREDOSIS.

Luego de la instilación de gotas oftálmicas de Epinastina Clorhidrato 0,3% tres veces al día (corresponde a 9 veces la dosis diaria recomendada) se observó mioisis reversible sin influencia en la agudeza visual u otros parámetros oculares.

El frasco de 5 mL de la **RELESTAT®** contiene 2,5 mg de clorhidrato de epinastina (10 ó 20 mg una vez por día como dosis oral). No se espera una intoxicación tras la ingestión oral de la fórmula oftálmica, incluso si se ingiere todo el contenido del frasco. No se informó ningún caso de sobredosis tópica.

No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658- 7777: 4654-6648

12. PRESENTACION.

Envases en frasco plástico gotero con 5 ml

13. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: *0-800-999-6300*

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 51.988

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)
Director Técnico: Sergio Germán Shiroma – Farmacéutico
Fecha de última revisión del prospecto: Abril 2018 (CCDS 4.0)

Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33135208-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Julio de 2018

Referencia: prospectos 4174-18-4 Certif 51988

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 11:28:49 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 11:28:50 -03'00'

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE.

RELESTAT®
CLORHIDRATO DE EPINASTINA 0,05%

Solución oftálmica estéril
Industria Brasileña — Venta bajo receta

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o químico-farmacéutico. Guarde este folleto, puede necesitar leerlo nuevamente.

Verifique que este medicamento corresponde exactamente al indicado por su médico.

1. ¿Qué es RELESTAT®?

RELESTAT® es una solución oftálmica estéril de Epinastina Clorhidrato 0.05%.

Cada 100mL de **RELESTAT®** contiene:

Principio Activo: Epinastina Clorhidrato 0,05 g

Excipientes: Cloruro de benzalconio: Fosfato monobásico de sodio dihidratado: Cloruro de sodio; edetato disódico: Hidróxido de sodio. Ácido clorhídrico 1 N o Hidróxido de sodio 1 N c.s.p. ajustar pH; Agua purificada c.s.p. 100 mL

2. ¿Para qué está indicado RELESTAT®?

RELESTAT® está indicado para el tratamiento y/o prevención de los signos y síntomas de conjuntivitis alérgica estacional.

3. ¿Quiénes NO deben usar RELESTAT®?

RELESTAT® NO debe ser utilizado en pacientes con antecedentes hipersensibilidad (alergia) a Epinastina, Cloruro de Benzalconio o a cualquier otro componente de este medicamento.

4. ¿Qué debe informar a su médico antes de usar RELESTAT®?

- ***Alergias:*** Usted debe comunicar a su médico si ha presentado alguna reacción alérgica a este medicamento o a otra sustancia, ya sea alimentos, preservantes, colorantes, saborizantes u otros medicamentos.
- ***Embarazo y Lactancia:*** Debe informar a su médico si está embarazada o en período de lactancia. El uso de este medicamento en embarazo sólo se debe considerar en casos estrictamente necesarios y debe ser usado con precaución en mujeres que se encuentren amamantando.
- Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente algún otro medicamento, incluso aquellos adquiridos sin receta médica antes de usar este medicamento.

  El efecto de un medicamento puede ser modificado si se administra junto a otros (interacciones). No se han realizado estudios específicos de interacciones entre medicamentos con **RELESTAT®**; sin embargo, se espera que no ocurran, ya que las

Sergio Germán Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

concentraciones sistémicas de Epinastina son extremadamente bajas. después de la aplicación oftálmica y casi no es metabolizada (Reporte U90-0206).

5. ¿Qué precauciones debe tener al usar RELESTAT®?

- **RELESTAT®** contiene Cloruro de Benzalconio (preservante), que puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas, de modo que, si usted usa este tipo de lentes, se las debe retirar antes de la aplicación de **RELESTAT®** y esperar entre 10 a 15 minutos antes de volver a colocarlas. Se debe evitar el contacto con lentes de contacto blandos.
- No permita que la punta del frasco (gotario) toque el(los) ojo(s) o estructuras circundantes, dedos o cualquier otra superficie, para prevenir lesiones oculares y/o la contaminación del producto.
- Se recomienda no conducir ni manejar herramientas o maquinarias si está utilizando **RELESTAT®**, ya que, como cualquier medicación ocular, puede causar visión borrosa transitoria. Si esto ocurre, debe esperar hasta que estos síntomas hayan desaparecido antes de conducir o usar maquinaria.

*Si tiene alguna duda sobre el uso de **RELESTAT®** consulte a su médico o químico farmacéutico.*

6. ¿Cualquier persona puede utilizar RELESTAT®?

- ***Embarazo:*** Categoría en el embarazo: C.

  No se dispone de información de estudios adecuados para el uso de **RELESTAT®** en mujeres embarazadas. Sin embargo, la seguridad de Epinastina Clorhidrato en tabletas (10 ó 20 mg al día) fue evaluada en 11 mujeres embarazadas, no se evidenciaron reacciones adversas al medicamento, tampoco hubo influencia de la Epinastina en mujeres embarazadas, parto o recién nacidos (Original NDA 21-565, Sección 3.4.3.7).

  RELESTAT® debe ser utilizado durante el embarazo sólo si el beneficio para la madre justifica el riesgo potencial para el feto, debido a que los estudios pre-clínicos no son siempre predictivos.

- ***Lactancia:*** Un estudio Pre-clínico con Epinastina, demostró que es eliminada a través de la leche materna. Se desconoce si **RELESTAT®** se elimina a través de la leche humana; Sin embargo, debido a que muchos medicamentos se eliminan por esta vía, debe ser utilizado con precaución en mujeres en período de lactancia.
- ***Uso Pediátrico:*** No ha sido establecida la seguridad y eficacia de **RELESTAT®** en niños menores de 3 años.

  La seguridad de **RELESTAT®** fue evaluada en 96 niños entre 3 y 12 años de edad, donde **RELESTAT®** fue bien tolerado (CSR 198027-002).

  La seguridad y eficacia de Epinastina fue establecida en pacientes mayores de 12 años (CSR 198027-001, 198027-003), y la administración durante un máximo de 8 semanas fue segura y bien tolerada.

- ***Uso Geriátrico:*** **RELESTAT®** no ha sido estudiado en pacientes mayores de 65 años.

  Datos obtenidos post-comercialización con Epinastina oral (hasta 20 mg una vez al día), no establecen diferencias en seguridad y eficacia entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes; por lo tanto, no se considera necesario realizar un ajuste de

dosis.

7. ¿Cómo se utiliza RELESTAT®?

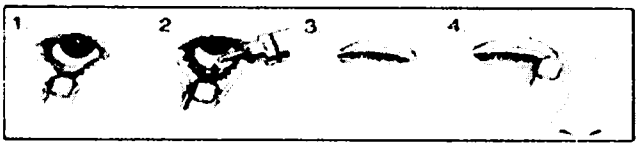
RELESTAT® es sólo para úso oftálmico tópico y no para inyección o uso vía oral.

- ***Dosis.***

El médico debe indicar la dosis y el tiempo de tratamiento apropiado a su caso particular: no obstante, la dosis usual recomendada en adultos y niños mayores de 12 años es 1 gota de **RELESTAT®** en el(los) ojo(s) afectado(s), 2 veces al día, durante el período sintomático. El tratamiento debe continuar durante todo el período de exposición (es decir, hasta que finalice la temporada de polen o hasta que la exposición al alérgeno se termine), incluso cuando los síntomas están ausentes.

No hay estudios clínicos con el uso de **RELESTAT®** por más de 8 semanas.

- ***Administración.***
  - Primero, lave sus manos.
  - Incline la cabeza hacia atrás, presione con su dedo sobre la piel justo debajo de la parte inferior del párpado y empuje suavemente hacia abajo para crear un espacio (1).
  - Deje caer la gota del medicamento dentro de este espacio (2).
  - Suelte el párpado y cierre suavemente los ojos (3).
  - No pestañee. Mantenga los ojos cerrados y aplique una pequeña presión con el dedo a la altura del lagrimal, por 1 ó 2 minutos, para permitir que el medicamento se absorba en el ojo (4).



  - Posteriormente, lave sus manos para remover cualquier resto del medicamento adherido.

No use este producto en mayor cantidad o con mayor frecuencia que la que su médico le indique.

Si está utilizando más de un medicamento oftálmico, se recomienda esperar al menos 10 minutos entre la aplicación de **RELESTAT®** y su medicamento.

8. ¿Qué Efectos Adversos podría presentar con el uso de RELESTAT®?

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretenden obtener. Algunos de estos efectos pueden requerir atención médica.

En los estudios clínicos realizados con **RELESTAT®**, la mayoría de las reacciones adversas fueron oculares, de gravedad leve a moderada, por lo que no fue necesario interrumpir el tratamiento. Los efectos adversos más comunes después del uso de **RELESTAT®** se resumen a continuación:

Sergio German Shiromi
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

MESA DE ENTRADAS 139

Allergan

Tabla 1. *Reacciones Adversas ≥ 1% en Pacientes Tratados con* ***RELESTAT®*** *al Menos Durante 2 Semanas.*

Pacientes con Tratamiento ≥ 2 semanas de duración. (N=489)		
	Reacciones Adversas Relacionadas al Tratamiento	Todas las Reacciones Adversas
Alteraciones Oculares		
Sensación de Ardor / Irritación Ocular	18 (3,7%)	22 (4,5%)

* Eventos Adversos relacionados al tratamiento (consideradas reacciones adversas) con tasas de incidencia ≥1,0% son enlistados en esta tabla. Todos los eventos adversos independientes de causalidad también son incluidos para referencia.

Tabla 2. *Reacciones Adversas < 1% en Pacientes Tratados con* ***RELESTAT®*** *al Menos Durante 2 Semanas (N=489).*

Pacientes con Tratamientos ≥ 2 Semanas de Duración (N=489).		
	Reacciones Adversas Relacionadas al Tratamiento	Todas las Reacciones Adversas
Alteraciones del Sistema Nervioso		
Dolor de Cabeza	3 (0,6%)	16 (3,3%)
Alteraciones Oculares		
Hiperemia Conjuntival	2 (0,4%)	4 (0,8%)
Picazón Ocular	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Alteraciones Visuales	2 (0,4%)	2 (0,4%)
Secreción Ocular	1 (0,2%)	2 (0,4%)
Ojo Seco	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Alteraciones Respiratorias, Torácicas y Mediastínicas		
Asma	2 (0,4%)	3 (0,6%)
Irritación Nasal	1 (0,2%)	3 (0,6%)
Rinitis	1 (0,2%)	10 (2,0%)
Alteraciones Gastrointestinales		
Alteración del Gusto	3 (0,6%)	3 (0,6%)

* Eventos Adversos relacionados al tratamiento (consideradas reacciones adversas) con tasas de insidencia < 1,0% son enlistados en esta tabla. Todos los eventos adversos independientes de causalidad también son incluidos para referencia.

Durante la comercialización de **RELESTAT®** se ha identificado un grupo de reacciones adversas que han sido reportadas en forma voluntaria por los pacientes, por lo que no se puede establecer una relación causal al uso del medicamento.

A.N.M.A.T. 140 MESA DE ENTRADAS

- ***Alteraciones Oculares:*** Hiperemia (enrojecimiento del ojo). aumento del lagrimeo. dolor ocular. hinchazón de ojos. edema de parpado.
- ***Alteraciones del Sistema Inmune:*** Reacción de hipersensibilidad que incluye síntomas y signos de alergia ocular y reacción alérgica en la piel

Si usted nota cualquier otro efecto molesto no mencionado, consulte con su médico.

8. ¿Qué debe hacer en caso de sobredosis?

No se ha notificado ningún caso de sobredosis tópica. Sin embargo, luego de aplicar una dosis equivalente a 9 veces la dosis diaria recomendada. se observó miosis reversible (contracción de la pupila). sin influencia en la agudeza visual u otros parámetros oculares.

No se espera que ocurra intoxicación después de ingerir **RELESTAT®**, incluso si se ingiere el frasco completo de 5 ml. que contiene 2,5 mg de Epinastina (cantidad inferior a la dosis oral diaria permitida).

No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: 4962-6666.

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658- 7777; 4654-6648

9 ¿En qué presentaciones se encuentra disponible RELESTAT®?

Envases en frasco plástico gotero con 5 ml

10. ¿Como debe almacenar RELESTAT®?

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

***SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE**: 0-800-999-6300*

Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Av. Del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) - Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Tel: (+54 11) 6322-6400

Sergio German Shiroma
Director Técnico y Apoderado
Farmacéutico M.N. 15.926

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-33135335-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Julio de 2018

Referencia: inf pacientes 4174-18-4 Certif 51988.

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 11:28:59 -03'00'

Monica Cristina Aguaviva
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.07.12 11:29:02 -03'00'