



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **27 23**

BUENOS AIRES, 19 ABR 2011

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-002617-11-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma RAYMOS S.A.C.I., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada GLAUCOSTAT / LATANOPROST 0,005%, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, LATANOPROST 5mg, aprobada por Certificado N° 48.467.

5
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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2011 – Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **27 23**

Que a fojas 60 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada GLAUCOSTAT / LATANOPROST 0,005%, aprobada por Certificado N° 48.467 y Disposición N° 278/00, propiedad de la firma RAYMOS S.A.C.I., cuyos textos constan de fojas 24 a 26, para los rótulos y de fojas 9 a 23, para los prospectos.

U

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 278/00 los rótulos autorizados por la foja 24 y los prospectos autorizados por las fojas 9 a 13, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

DISPOSICIÓN N° **27 23**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 48.467 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-002617-11-1

DISPOSICION N° **27 23**

js

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2723** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 48.467 y de acuerdo a lo solicitado por la firma RAYMOS S.A.C.I., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: GLAUCOSTAT / LATANOPROST 0,005%,
Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL,
LATANOPROST 5mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 278/00.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005260-99-0.-

5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 278/00.-	Rótulos de fs. 24 a 26, corresponde desglosar fs. 24. Prospectos de fs. 9 a 23, corresponde desglosar de fs. 9 a 13.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y la Seguridad de los trabajadores"

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma RAYMOS S.A.C.I., Titular del Certificado de Autorización N° 48.467 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... 19 ABR 2011.....de 2011

Expediente N° 1-0047-0000-002617-11-1

DISPOSICIÓN N° **2723**

js

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



Proyecto de prospecto

**GLAUCOSTAT
LATANOPROST 0,005%**

Solución oftálmica estéril

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA:

Cada 100 ml contiene:

Latanoprost 5 mg. Excipientes: Cloruro de benzalconio 20 mg, Cloruro de sodio 410 mg, Fosfato monosódico monohidrato 460 mg, Fosfato disódico anhidro 474 mg, Aceite de castor polietoxilado 500 mg, Agua para inyectables c.s.p. 100 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto y en la hipertensión ocular.

Código ATC: S01E X03

INDICACIONES:

Tratamiento del glaucoma de ángulo abierto. Tratamiento de la hipertensión ocular. Esta indicado en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto o en la hipertensión ocular en pacientes que no toleran otras medicaciones para reducir la presión intraocular (PIO) o que tienen una respuesta insuficiente a otras medicaciones para disminuir la presión intraocular. Latanoprost puede ser utilizado sólo o en combinación con otros agentes antiglaucomatosos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

MECANISMO DE ACCIÓN:

El Latanoprost es un análogo de la prostaglandina F2-alfa. En un receptor agonista selectivo del Prostaglandina FP.

En base a investigaciones realizadas se cree que el Latanoprost reduce la presión intraocular elevando la salida del humor acuoso y que su principal mecanismo de acción es el aumento del egreso del flujo uveoescleral.

El Latanoprost carece de efectos significativos sobre la producción de humor acuoso, la barrera hemato-acuosa o la circulación sanguínea intraocular.

FARMACOCINETICA:

Absorción: El Latanoprost es absorbido a través de la córnea donde la prodroga isopropiléster es hidrolizada a la forma ácida, para transformarse en biológicamente activa. Estudios en humanos indican que se alcanza el pico de concentración en el humor acuoso luego de 2 horas de la administración tópica.

Distribución: El volumen de distribución es $0,16 \pm 0,02$ L/kg. El Latanoprost puede ser medido en el humor acuoso durante las primeras 4 horas y en el plasma durante la primera hora después de la administración oftálmica.

Metabolismo: El Latanoprost es una prodroga de tipo isopropiléster que es hidrolizada por esterasas en la córnea, a la forma ácida, que es el compuesto biológicamente activo. El ácido activo del Latanoprost que llega a la circulación sistémica es primariamente metabolizado por el hígado al 1,2 dinor y 1,2,3,4 tetranor metabolitos, por beta oxidación de ácidos grasos.

Excreción: La eliminación del ácido del latanoprost del plasma es rápida (vida media=17 minutos) tanto después de la administración oftálmica como intravenosa. El clearance sistémico es aprox 7 ml/min/kg. Luego de la beta oxidación hepática, los metabolitos se eliminan principalmente por vía renal. Aproximadamente 88% y 98% de la dosis

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



administrada es recuperada en la orina, después de administración oftálmica tópica e intravenosa respectivamente.

Estudios en animales: En monos, latanoprost ha demostrado incrementar la pigmentación del iris. El mecanismo de incremento parece ser la estimulación de la producción de melanina en los melanocitos del iris, con cambios no proliferativos observados. La administración ocular de latanoprost a una dosis de 6 ug/ojo/día (4 veces la dosis diaria humana) a monos cinomologos ha mostrado también incrementar la fisura palpebral. Este efecto fue reversible luego de discontinuar el tratamiento con la droga.

POSOLOGIA Y DOSIFICACION:

En adultos y ancianos, la dosis recomendada es una gota de GlaucoStat (alrededor de 1,5 ug de Latanoprost) en el/los ojo/s afectado/s una vez por día. El efecto óptimo se obtiene cuando se administra durante las primeras horas de la noche.

Si se pierde una dosis, el tratamiento deberá continuar con la dosis siguiente habitual, sin duplicarla.

No debe excederse la administración única diaria, dado que se ha demostrado que el incremento de la dosis diaria, paradójicamente, disminuye el efecto reductor de la presión ocular.

La reducción de la presión intraocular se inicia tres o cuatro horas después de la administración de GlaucoStat, alcanzándose el máximo efecto luego de 8 a 12 horas. La reducción de la presión se mantiene durante 24 horas como mínimo.

La instilación de otras gotas oftálmicas requiere un intervalo mínimo de 5 minutos, luego de la administración de GlaucoStat.

Los pacientes portadores de lentes de contacto deberán retirarlas antes de la administración de GlaucoStat y después esperar 15 minutos antes de colocarlas nuevamente.

Estudios de tratamientos de corta duración con otros agentes hipotensores oculares como timolol, epinefrina, acetazolamida y pilocarpina, sugieren que el Latanoprost, mantiene su efectividad y/o tiene un efecto aditivo al usarse en combinación, al menos durante tratamientos de corta duración

CONTRAINDICACIONES:

Pacientes con hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

GlaucoStat puede incrementar la pigmentación del iris. El cambio de pigmentación se debe más a un aumento en el contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris que a un aumento en el número de los melanocitos.

Este cambio puede no ser notorio por varios meses hasta años. Típicamente, la pigmentación marrón alrededor de la pupila se esparce concéntricamente hacia la periferia del iris, tornándose más amarronado, ya sea parcial o totalmente. En los estudios no se observó acumulación de pigmento en la malla trabecular ni en otro sitio de la cámara anterior.

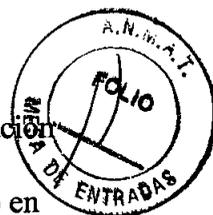
Ni los nevus ni las pecas del iris son afectados por el tratamiento. Los pacientes deben ser examinados regularmente, dependiendo de su situación clínica para determinar si fuera necesario detener el tratamiento en caso de haber un incremento en la pigmentación del iris. El incremento del color no progresó luego de la suspensión del tratamiento pero el cambio de color resultó permanente. El oscurecimiento de párpados puede resultar reversible.

GlaucoStat puede gradualmente cambiar las pestañas y el vello en el ojo tratado, estos cambios pueden incluir longitud, espesor, pigmentación, cantidad de pestañas o crecimiento en forma no direccionada de las pestañas. Los cambios en las pestañas usualmente son reversibles al discontinuar el tratamiento.

La toxicidad ocular así como la sistémica del Latanoprost ha sido investigada en varias especies de animales. Generalmente Latanoprost es bien tolerado, con un margen de

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Gerente



seguridad. En estudios de toxicidad ocular crónica se ha demostrado que la administración de 6 μ de Latanoprost al día induce incremento en la fisura palpebral. Este efecto es reversible y ocurre a dosis por encima de la dosis clínica, el cual no ha sido observado en humanos.

Glaucostat debe ser usado con precaución en pacientes con historia de inflamación intraocular (iritis/uveítis) y no debería ser usado en pacientes con inflamación ocular activa

No hay experiencia en el uso de Glaucostat en glaucoma inflamatorio, neovascular, de ángulo estrecho o congénito y la experiencia es limitada en el glaucoma de ángulo abierto de pacientes con pseudofaquia y en el glaucoma pigmentario

Se han reportado durante el tratamiento con Latanoprost edema macular, incluyendo edema macular cistoide. Estos episodios han ocurrido principalmente en pacientes afáquicos o pseudofáquicos con cápsula de lente posterior desgarrada o en pacientes con factores de riesgo conocidos para edema macular. Glaucostat debe ser usada con precaución en pacientes que no tienen la cápsula posterior intacta.

Glaucostat tiene poco o ningún efecto sobre la pupila pero no hay experiencia en ataques agudos de glaucoma de ángulo estrecho: se recomienda el uso cuidadoso en estas condiciones hasta que se obtenga más experiencia.

Glaucostat contiene cloruro de benzalconio el cual puede ser absorbido por las lentes de contacto, por lo que se recomienda retirarlas antes de la administración de Glaucostat y esperar 15 min antes de colocarla nuevamente.

Efectos en la capacidad para conducir y usar máquinas:

En común con otras preparaciones oftálmicas, la administración de las gotas puede causar visión borrosa transitoria.

Embarazo:

Categoría C

Se ha demostrado que el Latanoprost causa toxicidad embriofetal en conejos, caracterizada por incidencias aumentadas de resorción tardía, aborto y peso fetal reducido cuando se administra en dosis intravenosas aproximadamente de 80 veces la dosis máxima para humanos.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas

GLAUCOSTAT sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: Latanoprost y sus metabolitos pueden pasar a la leche materna y, por lo tanto, GLAUCOSTAT debe utilizarse con precaución en las mujeres que están amamantando.

Pediatría:

La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

Carcinogénesis, Mutagénesis y Deterioro de la Fertilidad:

El Latanoprost no fue mutagénico en Tests en bacterias, en linfoma murino o en micronúcleo murino. Fueron observadas alteraciones cromosómicas en linfocitos humanos in vitro.

Latanoprost no demostró acción carcinogénica en estudios realizados en ratones y ratas.

Latanoprost no ha demostrado poseer ningún efecto sobre la fertilidad en animales machos o hembras.

Uso geriátrico

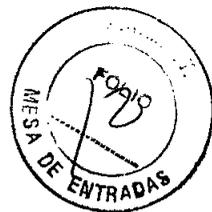
No hay diferencias de seguridad o efectividad entre pacientes jóvenes y añosos

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Los pacientes deben ser advertidos sobre el potencial incremento de la pigmentación marrón del iris, la cual puede ser permanente. Antes de instituir el tratamiento con Glaucostat los pacientes deben ser informados de la posibilidad de un cambio de color en el iris, este efecto se observó más frecuentemente en pacientes con iris de color mixto, por ejemplo: azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. El tratamiento

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado



unilateral puede resultar en una heterocromía permanente (cambio de color en un ojo respecto del otro).

También deben ser informados sobre la posibilidad de un oscurecimiento del párpado, el cual puede ser reversible luego de la suspensión del tratamiento.

Los pacientes deben ser informados sobre la posibilidad de cambios en las pestañas y el vello en el ojo tratado durante el tratamiento con Glaucostat. Estos cambios pueden resultar dispares entre ojos en longitud, espesor, pigmentación, número de pestañas o vello en el ojo, y/o dirección del crecimiento de las pestañas. Los cambios en las pestañas son usualmente reversibles luego de discontinuar el tratamiento.

Evitar la contaminación de la punta del gotero con material proveniente de los ojos, dedos u otras fuentes. Esta precaución es necesaria para mantener la esterilidad del producto. Si se experimenta enrojecimiento, irritación, hinchazón o dolor persistente o en aumento, discontinuar el uso del producto y consultar con el médico. Se deberá prevenir a los pacientes de no usar lentes de contacto si presentan signos o síntomas de infección bacteriana

INTERACCIONES

Se ha observado que ocurre precipitación cuando se combinan gotas conteniendo timerosal con Latanoprost. Si esta medicación debe ser usada, debe ser administrada al menos después de 5 minutos.

El efecto reductor de la presión intraocular del Latanoprost ha demostrado ser aditivo al efecto de los antagonistas beta adrenérgicos (Timolol), de los agonistas adrenérgicos (dipivalil epinefrina), de los inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida), y al menos parcialmente al de los agonistas colinérgicos (pilocarpina), en los estudios clínicos a corto plazo.

REACCIONES ADVERSAS

Cambios en las pestañas (incremento de longitud, espesor, pigmentación y cantidad de las mismas); oscurecimiento de los párpados, inflamación intraocular, cambios en la pigmentación del iris.

Visión borrosa, sensación de quemazón y pinchazo, hiperemia conjuntival, sensación de cuerpo extraño, picazón, queratopatía epitelial punctata.

Incidencia menos frecuente:

Rash cutáneo, dolor ocular, costras palpebrales, inflamación, dolor muscular

Incidencia rara:

Asma, exacerbación de asma, conjuntivitis, edema corneal, diplopía, descarga conjuntival, disnea, inflamación intraocular como iritis o uveítis, edema macular, incluyendo edema macular cistoide (en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior del cristalino, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de edema macular), erosiones epiteliales puntiformes, edema periorbitario y erosiones corneales. Durante los estudios clínicos realizados con Latanoprost se efectuaron reportes extremadamente raros de embolia de la arteria retiniana, desprendimiento de retina y hemorragia del cuerpo vítreo en retinopatía diabética.

SOBREDOSIS

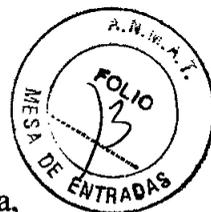
Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival o epiescleral, los efectos oculares del Latanoprost administrado en dosis elevadas son desconocidos. La administración intravenosa de altas dosis de Latanoprost en monos ha sido asociada con broncoconstricción transitoria, sin embargo, en 11 pacientes con asma bronquial tratados con Latanoprost no se observó broncoconstricción.

La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Latanoprost: Tratamiento: lavado gástrico si es necesario, realizar un tratamiento sintomático. El Latanoprost sufre un extenso metabolismo de primer paso en el hígado. La infusión intravenosa de hasta 3 µg/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones plasmáticas 200 veces más altas que durante el tratamiento y no se observaron efectos adversos.

RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO

RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado

27 23



Dosis intravenosas de 5,5 - 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ produjo náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofocos y sudoración. El tratamiento debe ser sintomático.

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

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

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

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 2,5 ml.

MANTENER EN LA HELADERA ENTRE 2°C y 8°C, AL ABRIGO DE LA LUZ.
UNA VEZ ABIERTO, EL ENVASE PODRA CONSERVARSE A TEMPERATURA
AMBIENTE MENOR A 25°C DURANTE 30 DÍAS.
SE RECOMIENDA LUEGO DESCARTAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.467

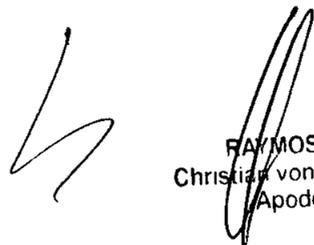
Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**

Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Director Técnico: Dr. Carlos A. González - Farmacéutico.

Fecha de la última revisión: .../.../...


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZÁLEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TÉCNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Aivensleben
Apoderado

27 23

Proyecto de rótulo



GLAUCOSTAT

LATANOPROST 0,005%

Solución oftálmica estéril

Venta bajo receta

Industria Argentina

FÓRMULA:

Cada 100 ml contiene:

Latanoprost 5 mg. Excipientes: Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Fosfato monosódico monohidrato, Fosfato disódico anhidro, Aceite de castor polietoxilado, Agua para inyectables c.s.

CONTENIDO: 2.5 ml

POSOLOGÍA: según prospecto adjunto

MANTENER EN LA HELADERA ENTRE 2°C y 8°C, AL ABRIGO DE LA LUZ.
UNA VEZ ABIERTO, EL ENVASE PODRA CONSERVARSE A TEMPERATURA AMBIENTE MENOR A 25°C DURANTE 30 DÍAS.
SE RECOMIENDA LUEGO DESCARTAR.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N° 48.467

Lote:

Vencimiento:

Laboratorios **RAYMOS S.A.C.I.**
Cuba 2760 -C1428AET- Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Director Técnico: Dr. Carlos A. González - Farmacéutico.
Elaborado en: Av. Int. Tomkinson 2054 - San Isidro - Buenos Aires.

Nota: igual rótulo para otras presentaciones.


RAYMOS S.A.C.I.
CARLOS A. GONZALEZ
FARMACEUTICO
DIRECTOR TECNICO


RAYMOS S.A.C.I.
Christian von Alvensleben
Apoderado