



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-68365060-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-68365060-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada AZARGA / BRINZOLAMIDA - TIMOLOL, Forma Farmacéutica y Concentración SUSPENSIÓN OFTÁLMICA / BRINZOLAMIDA 10 mg / ml - TIMOLOL 5 mg / ml; aprobada por Certificado N° 55.289.

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 sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada AZARGA / BRINZOLAMIDA - TIMOLOL, Forma Farmacéutica y Concentración SUSPENSIÓN OFTÁLMICA / BRINZOLAMIDA 10 mg / ml - TIMOLOL 5 mg / ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-72328678-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-72328836-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 55.289, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

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

EX-2022-68365060-APN-DGA#ANMAT

Js

rp

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.08.19 13:24:31 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.19 13:24:42 -03:00

Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

AZARGA®

BRINZOLAMIDA 10 mg/ml

TIMOLOL 5 mg/ml

Suspensión Oftálmica

Venta bajo receta

Industria Belga

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar Azarga®.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

Fórmula

Cada ml de Azarga® Suspensión oftálmica contiene:

Brinzolamida.....10 mg

Timolol maleato (equivalente a 5 mg de timolol)..... 6,8 mg

Excipientes: Cloruro de benzalconio 0,1 mg; manitol 33,0 mg; carbomer 974P 4,0 mg; tiloxapol 0,25 mg; edetato disódico 0,1 mg; cloruro de sodio 1,0 mg; ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio (para ajuste del pH); agua purificada c.s.p. 1 mL.

En este prospecto

¿Qué es Azarga® y para qué se utiliza?

Antes y durante el tratamiento con Azarga®

Forma de utilizar Azarga®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar Azarga®?

Presentaciones

¿Qué es Azarga® y para qué se utiliza?

¿Qué es Azarga®?

Azarga®, suspensión oftálmica, contiene los principios activos brinzolamida y maleato de timolol, que pertenecen a un grupo de medicamentos denominados agentes antiglaucoma.

¿Para qué se usa Azarga®?

Azarga® Suspensión oftálmica está indicado para la reducción de la Presión Intraocular (PIO) en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular para los cuales la monoterapia no produce la suficiente reducción de la PIO y cuando la terapia combinada es apropiada.

¿Como funciona Azarga®?

Azarga® es una combinación de dos principios activos, brinzolamida y timolol. La brinzolamida pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la anhidrasa carbónica. La brinzolamida reduce la presión en su ojo (s) al reducir la producción de líquido dentro del ojo.

Timolol (maleato de timolol) pertenece a un grupo de medicamentos llamados bloqueadores de los receptores beta. Timolol reduce la presión en su ojo (s) al reducir la producción de líquido dentro del ojo.

Si tiene alguna pregunta sobre cómo actúa Azarga® o por qué le han recetado este medicamento, consulte a su médico, farmacéutico o profesional de la salud.

Antes y durante el tratamiento con Azarga®

No utilice Azarga®

- Si es alérgico a brinzolamida, timolol o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico o profesional de la salud.
- Si es alérgico a otros antibióticos denominados sulfonamidas. Algunos ejemplos incluyen medicamentos que se usan para tratar la diabetes, infecciones y también los diuréticos. Azarga® Suspensión oftálmica puede causar reacciones alérgicas.
- Si tiene, o tuvo en el pasado problemas respiratorios como asma, bronquitis obstructiva grave y prolongada (enfermedad pulmonar grave que puede provocar sibilancias, dificultad para respirar o tos persistente), u otros tipos de problemas respiratorios.
- Si tiene una frecuencia cardíaca lenta, falla cardíaca o trastornos en el ritmo cardíaco (latidos cardíacos irregulares).
- Si tiene problemas renales graves.
- Si tiene un grado importante de acidez en la sangre (un trastorno que se denomina acidosis hiperclorémica).

Tenga especial cuidado con Azarga®

Sólo utilice Azarga® Suspensión oftálmica como gotas para los ojos.

Si observa signos de reacciones graves o de hipersensibilidad, incluyendo una reacción cutánea grave como erupción cutánea, piel roja, ampollas en los labios, ojos o boca, descamación de la piel y fiebre (signos de síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica) interrumpa el tratamiento y busque atención médica inmediatamente

Hable con su médico o profesional de la salud antes de usar Azarga®, si tiene ahora o ha tenido en el pasado:

- Reacciones cutáneas graves como erupción cutánea, descamación de la piel, ampollas en los labios, ojos o boca.
- Cardiopatía coronaria (los síntomas pueden incluir dolor u opresión en el pecho, falta de aliento o sensación de atragantamiento), falla cardíaca, baja presión arterial, alteraciones de la frecuencia cardíaca, como frecuencia cardíaca lenta / irregular.
- Problemas respiratorios, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica

- Trastornos por circulación deficiente (como la enfermedad de Raynaud o el síndrome de Raynaud)
- Diabetes, ya que timolol puede enmascarar los signos y síntomas de un bajo nivel de azúcar en sangre
- Hiperactividad de la glándula tiroides, ya que timolol puede enmascarar los signos y síntomas de los trastornos de la tiroides
- Miastenia gravis (debilidad neuromuscular crónica)
- Cualquier reacción alérgica grave (erupción cutánea, enrojecimiento y picor del ojo) mientras está bajo tratamiento con Azarga® Suspensión oftálmica, cualquiera sea la causa, ya que el tratamiento con adrenalina (epinefrina) puede no ser tan efectivo. Así que, si está bajo algún otro tratamiento, infórmele a su médico o profesional de la salud que está usando Azarga® Suspensión oftálmica
- Si tiene una enfermedad de la superficie del ojo (córnea).
- Problemas renales.

Dígale a su médico o profesional de la salud que está bajo tratamiento con Azarga® Suspensión oftálmica antes de una cirugía, ya que timolol puede modificar los efectos de algunos medicamentos durante la anestesia.

Población pediátrica (menores de 18 años)

Azarga® Suspensión oftálmica no se recomienda en niños y adolescentes menores de 18 años.

Embarazo, Lactancia y Fertilidad

No utilice Azarga® Suspensión oftálmica si está embarazada, a menos que su médico o profesional de la salud lo considere necesario.

Si está en periodo de lactancia, consulte a su médico o profesional de la salud antes de tomar Azarga®. Timolol pasa a la leche materna.

Otros medicamentos y Azarga®

Azarga® puede afectar o verse afectado por otros medicamentos que esté usando, incluidos otros colirios para el tratamiento del glaucoma.

Informe a su médico o proveedor de atención médica si está usando, ha usado recientemente o podría usar cualquier otro medicamento.

- Medicamentos para bajar la presión arterial, controlar la frecuencia cardíaca, tratar la insuficiencia cardíaca o los que estimulan una parte del sistema nervioso (parasimpático). Esto puede provocar una disminución de la presión arterial o la frecuencia cardíaca.
- Medicamentos que afectan el metabolismo del timolol, incluida la quinidina (utilizada para tratar afecciones cardíacas y algunos tipos de malaria) o antidepresivos conocidos como fluoxetina y paroxetina. Estos medicamentos pueden potenciar el efecto de los betabloqueantes que pueden resultar en una disminución del ritmo cardíaco o depresión.
- Ocasionalmente se ha informado dilatación de la pupila cuando se usa al mismo tiempo con adrenalina (epinefrina).

- De manera similar, el timolol puede afectar el tratamiento con otros medicamentos. Otros productos de la misma clase de este medicamento pueden disminuir la respuesta a la adrenalina (epinefrina) para tratar reacciones alérgicas graves.
- Si está tomando otro inhibidor de la anhidrasa carbónica (acetazolamida o dorzolamida) o medicamentos que son AINE o salicilatos, hable con su médico o proveedor de atención médica.

Si está usando otras gotas oftálmicas u otro ungüento medicinal para los ojos, deje pasar al menos 5 minutos entre la aplicación de cada medicamento. Los ungüentos oftálmicos se deben aplicar en último lugar.

Azarga® contiene Cloruro de Benzalconio

Un conservante incluido en Azarga® Suspensión oftálmica (cloruro de benzalconio) puede provocar irritación ocular y se sabe que también decolora las lentes de contacto blandas. Si usa lentes de contacto, deberá quitárselas antes de aplicar Azarga® Suspensión oftálmica y esperar al menos 15 minutos antes de volver a ponérselas.

Forma de utilizar Azarga®

Siga exactamente las instrucciones de administración indicadas por su médico o profesional de la salud. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico.

La dosis es una gota de Azarga® Suspensión oftálmica en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s), dos veces al día.

- No exceda la dosis recomendada recetada por su médico o proveedor de atención médica.
- Agite bien el frasco antes de usar.
- Utilice Azarga® Suspensión oftálmica únicamente como gotas para los ojos.
- Después de retirar la tapa, si el anillo de seguridad está suelto, quítelo antes de usar el medicamento.
- Para evitar la contaminación, la punta del gotero no debe tocar ninguna superficie. La punta del gotero tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que esto puede causarle lesiones. Mantenga la botella bien cerrada cuando no esté en uso.
 - Después de usar Azarga®, cierre los párpados y presione un dedo en el rabillo del ojo, junto a la nariz durante 2 minutos. Esto ayuda a evitar que Azarga® penetre en el resto del cuerpo y aumenta el efecto en el ojo.
 - Al sustituir otro medicamento antiglaucoma oftálmico con Azarga®, se debe suspender el otro medicamento y comenzar con Azarga® al día siguiente.

Si está usando otras gotas oftálmicas u otro ungüento oftálmico, espere al menos cinco minutos entre la aplicación de cada medicamento. Los ungüentos oftálmicos se deben aplicar en último lugar.

Si la gota no cae en el ojo, intente de nuevo.

En caso de ingestión accidental, comuníquese con su médico o profesional de la salud.

Si aplica más cantidad de Azarga® del que debería

Enjuague el ojo por completo con agua tibia. Los posibles síntomas de sobredosis incluyen disminución en la frecuencia cardíaca, disminución en la presión arterial, falla cardíaca, dificultad para respirar y podría afectar al sistema nervioso.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

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

Si se olvida de aplicar Azarga®

Continúe con la dosis siguiente según lo previsto. La dosis no debe exceder una gota en el ojo afectado dos veces al día. **No aplique una dosis doble** para compensar.

Si tiene alguna otra pregunta con respecto al uso de este medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

Posibles efectos adversos

Como ocurre con todos los medicamentos, los pacientes tratados con Azarga® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Si experimenta alguno de estos efectos secundarios, informe a su médico, farmacéutico o profesional de la salud.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves

Erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, descamación de la piel, formación de ampollas en los labios, ojos o boca, fiebre o cualquier combinación de los mismos (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica).

-Efectos adversos comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Efectos en el ojo: inflamación en la superficie del ojo, visión borrosa, dolor en el ojo, irritación en el ojo
- Efectos adversos generales: disminución en la frecuencia cardíaca, mal sabor en la boca.

-Efectos adversos poco comunes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Efectos en el ojo: inflamación en la superficie del ojo con daño en la superficie, tinción corneal, ojo seco, picazón en el ojo, enrojecimiento del ojo, enrojecimiento del párpado, sensación anormal en el ojo, secreción en el ojo,
- Efectos adversos generales: disminución en el recuento de glóbulos blancos, disminución en la presión sanguínea, sangre en la orina, tos, debilidad corporal.

-Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas):

- Efectos en el ojo: trastornos de la córnea, sensibilidad a la luz, aumento en la producción de lágrimas, legañas en el párpado
- Efectos adversos generales: dificultades para dormir, dolor de garganta, goteo nasal

Se han informado efectos adversos adicionales en la experiencia posterior a la comercialización para los que se desconoce la frecuencia:

- Efectos en el ojo: deterioro visual, alergia en el ojo, inflamación del párpado, inflamación de la conjuntiva (blanco del ojo).
- Efectos adversos generales: Erupción cutánea, enrojecimiento de la piel, descamación de la piel, formación de ampollas en los labios, ojos o boca, fiebre o cualquier combinación de éstas (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica), reacción alérgica grave, asma, alergia (hipersensibilidad), aumento de la presión arterial, dificultad para respirar, depresión, aumento anormal de la frecuencia cardíaca, diarrea, hemorragias nasales, dolor de pecho, sequedad de boca, náuseas, fatiga, dolor muscular, enrojecimiento de la piel, sensación o escuchar cosas que no existen (alucinaciones), mareos, dolor de cabeza, malestar abdominal, pérdida de cabello, erupción cutánea, picazón, sensación anormal de la piel, zumbido en los oídos.

¿Cómo conservar Azarga®?

Conservar hasta 30°C.

Descartar 4 semanas después de abrir el frasco por primera vez.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

Azarga® Suspensión oftálmica se presenta en botellas plásticas de 5 mL.

**Ante cualquier inconveniente con el producto
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 55.289

®Marca Registrada

Elaborado en: Alcon-Couvreur N.V. - Puurs, Bélgica.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Tracking Number: 2022-PSB/GLC-1281-s

BPL: 26-May-2022


anmat
IMIRTZIAN Sergio
CUIL 20176058030

7



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-68365060 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.14 13:17:23 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.14 13:17:25 -03:00

AZARGA®
BRINZOLAMIDA 10 mg/mL
TIMOLOL 5 mg/mL

Suspensión oftálmica
Venta bajo receta

Industria Belga

FÓRMULA

Cada ml de Azarga® Suspensión oftálmica contiene:

Brinzolamida.....10 mg
Timolol maleato (equivalente a 5 mg de timolol)..... 6,8 mg
Excipientes: Cloruro de benzalconio 0,1 mg; manitol 33,0 mg; carbomer 974P 4,0 mg; tiloxapol 0,25 mg; edetato disódico 0,1 mg; cloruro de sodio 1,0 mg; ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio c.s.p. ajuste del pH); agua purificada c.s.p. 1 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Preparaciones oftalmológicas contra el glaucoma y mióticos.
Código ATC: S01ED51

INDICACIONES

Azarga® Suspensión oftálmica está indicado para la reducción de la Presión Intraocular (PIO) en pacientes adultos con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular para los cuales la monoterapia no produce la suficiente reducción de la PIO y cuando la terapia combinada es apropiada.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Azarga® Suspensión oftálmica contiene dos sustancias activas: brinzolamida y maleato de timolol. Estos dos componentes disminuyen la PIO elevada principalmente por reducción de la secreción de humor acuoso, pero lo hacen mediante diferentes mecanismos de acción. El efecto combinado de estas dos sustancias activas resulta en una reducción adicional de la PIO comparado con cualquiera de los dos componentes por si solos.

Brinzolamida es un Inhibidor potente de la Anhidrasa Carbónica humana II (AC-II), la isoenzima predominante en el ojo.

La inhibición de la anhidrasa carbónica en los procesos ciliares de los ojos disminuye la secreción de humor acuoso, presumiblemente por reducción de la formación de iones de bicarbonato con la subsecuente reducción del transporte de sodio y fluido.

Timolol es un agente bloqueador beta-adrenérgico no selectivo que no tiene actividad simpatomimética intrínseca, efecto depresor directo sobre el miocardio ni efecto estabilizador de membrana. Los estudios de tonografía y fluorofotometría en el hombre sugieren que su acción predominante está relacionada con la reducción de la formación de humor acuoso y un pequeño aumento de la facilidad de flujo.

Propiedades Farmacodinámicas

Los principios activos de Azarga® Suspensión oftálmica, brinzolamida y timolol maleato, son agentes terapéuticos aprobados para la reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, con diferentes mecanismos de acción. Azarga® Suspensión oftálmica produce una mayor reducción de la PIO que la producida tanto por Azopt® (Brinzolamida 1% - suspensión oftálmica) como por Timolol maleato 0,5% - Solución oftálmica utilizados de manera individual.

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Después de la administración ocular tópica de Azarga® Suspensión oftálmica, brinzolamida y timolol se absorben a través de la córnea y en la circulación sistémica. En un estudio farmacocinético, sujetos sanos recibieron brinzolamida oral (1 mg) dos veces al día durante dos semanas para reducir el tiempo para alcanzar un estado estacionario antes de iniciar la administración de Azarga® Suspensión oftálmica. Después de una dosificación de dos veces diarias con Azarga® Suspensión oftálmica durante 13 semanas, las concentraciones de brinzolamida en los glóbulos rojos mostraron un promedio de $18.8 \pm 3.29 \mu\text{M}$, $18.1 \pm 2.68 \mu\text{M}$ y $18.4 \pm 3.01 \mu\text{M}$ a las semanas 4, 10 y 15 respectivamente, indicando que las concentraciones de brinzolamida en estado estacionario en los glóbulos rojos se mantuvieron (saturación de AC-II en los glóbulos rojos de aproximadamente $20 \mu\text{M}$). La media de la C_{max} plasmática de timolol en estado estacionario fue 0.824 ng/ml y la T_{max} fue 0.79 horas luego de la dosis de Azarga® Suspensión oftálmica.

Distribución

La unión de brinzolamida con proteínas en el plasma es moderado (cerca de 60%). Brinzolamida es secuestrada en los glóbulos rojos debido a su alta afinidad para unirse a AC-II y en menor extensión a AC-I. Su metabolito activo N-desetil también se acumula en los glóbulos rojos en donde se une primero a AC-I. La afinidad de brinzolamida y el metabolito por los glóbulos rojos y el tejido AC resulta en bajas concentraciones plasmáticas.

Timolol puede ser medido en el humor acuoso humano luego de la administración de una solución de timolol y en el plasma hasta 12 horas después de la administración de Azarga® Suspensión oftálmica.

Metabolismo

Las vías metabólicas para el metabolismo de brinzolamida involucran N-desalquilación, O-desalquilación y oxidación de su cadena lateral N-propil. N-desetil brinzolamida es el metabolito más abundante de brinzolamida formado en humanos, que también se une a AC-I en presencia de brinzolamida y se acumula en los glóbulos rojos. Los estudios *in vitro* demuestran que el metabolismo de brinzolamida principalmente involucra CYP3A4, así como por lo menos otras cuatro isozimas (CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8 y CYP2C9).

En los seres humanos, el timolol se metaboliza por escisión del anillo de morfolina para formar dos metabolitos primarios. Existe un derivado de amina secundaria de acetil etanol que sufre una pérdida posterior de la cadena lateral de acetilo para formar un análogo de amina primaria etanólica. La hidroxilación del grupo metilo terminal en el resto t-butilo para formar un alcohol es una vía metabólica menor en humanos. El timolol es metabolizado principalmente en el hígado por la isoenzima CYP2D6. No ocurre metabolismo de timolol dentro del ojo.

Eliminación / Excreción

Brinzolamida se elimina principalmente por excreción renal y heces en cantidades comparables, 32% y 29 % respectivamente. Alrededor del 20% de la dosis ha sido detectada en la orina como metabolito. Brinzolamida y N-desetil-brinzolamida son los componentes predominantes hallados en la orina junto con los metabolitos N-desmetoxipropil y O-desmetil a nivel de trazas (menos de 1%).

Timolol y sus metabolitos son principalmente excretados por los riñones. Aproximadamente 20% de la dosis de timolol se excreta en la orina sin modificaciones y el resto se excreta en la orina como metabolitos. El $t_{1/2}$ plasmático de timolol es de 4.8 horas después de la administración de Azarga® Suspensión oftálmica.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores a 18 años)

Azarga® Suspensión oftálmica no ha sido evaluado en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada (65 años y mayores)

No se han observado diferencias considerables en la seguridad y efectividad entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Género

Luego de la administración tópica ocular de Azarga® Suspensión oftálmica no se observaron diferencias clínicas relevantes en la exposición sistémica a binzolamida, N-desetil brinzolamida o timolol, en cuanto al género.

Etnia

No se esperan diferencias considerables en la seguridad y efectividad entre pacientes de distinta etnia.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se han realizado estudios con Azarga® Suspensión oftálmica en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes con insuficiencia renal

No se han realizado estudios con Azarga® Suspensión oftálmica en pacientes con insuficiencia renal.

Estudios clínicos

En una prueba clínica controlada de 12 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular que, en opinión del investigador, se podrían beneficiar de una terapia combinada y que tenían una PIO basal media de 25 a 27 mmHg, la media del descenso de la PIO con el uso de Azarga® Suspensión oftálmica dosificado dos veces diarias fue de 8 a 9 mmHg. La no inferioridad de Azarga® Suspensión oftálmica frente a dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml en la reducción media de la PIO fue demostrada en todos los puntos de tiempo en todas las visitas.

En un estudio clínico controlado de 6 meses en pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular y una PIO basal media de 25 a 27 mmHg, el efecto de disminución de la PIO

con Azarga® Suspensión oftálmica dosificado dos veces al día fue de 8 a 9 mmHg y fue hasta 3 mmHg superior al de brinzolamida 10 mg/ml dosificado dos veces al día y hasta 2 mmHg superior al de timolol 5 mg/ml dosificado dos veces al día. Una reducción estadísticamente superior en la media de la PIO fue observada en comparación tanto con timolol como con brinzolamida en todos los puntos de tiempo en todas las visitas durante el estudio.

En tres estudios clínicos controlados, el disconfort ocular después de la instilación de Azarga® Suspensión oftálmica fue significativamente inferior al de dorzolamida 20 mg/ml + timolol 5 mg/ml.

Datos de toxicidad preclínica

Los datos preclínicos de brinzolamida y timolol revelaron que no existe riesgo especial para humanos con brinzolamida, en base a estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad por dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico e irritación ocular tópica (ver “Embarazo, lactancia, hembras y machos en edad reproductiva”).

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN

Adultos,

La dosis es una gota de Azarga® Suspensión oftálmica en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s), dos veces al día.

Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis según lo planeado. La dosis no debe exceder una gota en el (los) ojo (s) afectado (s) dos veces al día.

Si se usa más de 1 medicamento oftálmico tópico, los medicamentos deben administrarse con un intervalo de al menos 5 minutos.

Cuando se sustituya otro medicamento antiglaucoma oftálmico por Azarga®, se debe interrumpir el tratamiento con el otro medicamento y comenzar con Azarga® al día siguiente.

Población especial

Pacientes pediátricos (menor a 18 años)

Azarga® Suspensión oftálmica no se recomienda para ser utilizado en niños menores de 18 años debido a la carencia de datos acerca de su seguridad y eficacia.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal

No se han realizado estudios con Azarga® Suspensión oftálmica en pacientes con insuficiencia hepática o renal..

Pacientes de edad avanzada (65 años o mayores)

No se han observado diferencias considerables en la seguridad y efectividad entre pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Modo de administración

- Para uso ocular.
- Es importante indicar al paciente que debe agitar bien el frasco antes del uso.

- Para evitar la contaminación, la punta del gotero no debe tocar ninguna superficie. La punta del gotero tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que esto puede causarle lesiones. Dar instrucciones al paciente de mantener el frasco bien tapado cuando no se encuentre en uso.
- Se recomienda la oclusión nasolagrimal y el cierre del párpado durante 2 minutos, después de la instilación. Esto puede resultar en una disminución de las reacciones adversas sistémicas y un incremento en la actividad local.
- Se debe indicar a los pacientes que se quiten las lentes de contacto blandas antes de la aplicación de Azarga® y que esperen 15 minutos después de la instilación de la dosis antes de la reinsertación.
- Después de quitar la tapa, si el collar del precinto de seguridad está flojo, quítelo antes de administrar el producto.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de sus excipientes o a sulfonamidas.
- Enfermedad reactiva de las vías respiratorias incluyendo asma bronquial o antecedente de asma bronquial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave.
- Bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo, bloqueo sinoatrial, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado no controlado con marcapasos, insuficiencia cardiaca manifiesta o shock cardiogénico.
- Acidosis hiperclorémica.
- Insuficiencia renal grave.

ADVERTENCIAS

Generales

- Al igual que otros agentes oftálmicos aplicados tópicamente, brinzolamida y timolol son absorbidos sistémicamente. Debido al componente bloqueante beta adrenérgico, timolol, pueden presentarse los mismos tipos de reacciones adversas cardiovasculares, pulmonares y otras observadas con los agentes bloqueadores beta-adrenérgicos sistémicos.

La absorción sistémica puede minimizarse mediante la oclusión nasolagrimal (ver “Posología/Dosificación – Modo de Administración”).

- Se pueden producir reacciones de hipersensibilidad reportadas con derivados de sulfonamidas, incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) ya que se absorbe sistémicamente. En el momento de la prescripción los pacientes deben ser advertidos de los signos y síntomas y ser vigilados cercanamente para detectar reacciones cutáneas. Si aparecen signos de reacciones serias o de hipersensibilidad, debe discontinuarse el uso de este producto inmediatamente.

Se han notificado perturbaciones ácido-base con inhibidores de anhidrasa carbónica orales. Utilizar con precaución en pacientes con riesgo de deterioro renal debido al posible riesgo de acidosis metabólica.

- No se ha investigado el posible efecto de brinzolamida sobre la función del endotelio corneal en pacientes con córneas comprometidas (especialmente en pacientes con recuento bajo de células endoteliales). Específicamente, no se han estudiado pacientes que utilicen lentes de contacto. Se recomienda un cuidadoso monitoreo en estos pacientes cuando utilicen brinzolamida, ya que los inhibidores de la anhidrasa carbónica pueden afectar la hidratación corneal, lo que puede llevar a una descompensación corneal y edema y la utilización de lentes de contacto puede incrementar

el riesgo para la córnea. Se recomienda un monitoreo cuidadoso en pacientes con córneas comprometidas, tales como pacientes con diabetes mellitus o distrofias corneales.

PRECAUCIONES

Trastornos cardíacos

En pacientes con enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, cardiopatía coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión, se debe evaluar críticamente el tratamiento con betabloqueantes y se debe considerar un tratamiento con otros principios activos. En pacientes con enfermedades cardiovasculares se deben vigilar los signos de deterioro de estas enfermedades y de reacciones adversas.

Trastornos vasculares

Se deben tratar con precaución a los pacientes con trastornos/ alteraciones circulatorias periféricas graves (por ejemplo, formas graves de la enfermedad de Raynaud o síndrome de Raynaud).

Trastornos respiratorios

En pacientes asmáticos se han informado reacciones respiratorias, incluyendo muerte debido a broncoespasmo, después de la administración de algún betabloqueante oftálmico. Azarga®

Hipoglucemia/diabetes

Los agentes betabloqueantes deben ser administrados con precaución en pacientes sujetos a hipoglucemia espontánea o en pacientes con diabetes lábil puesto que los agentes betabloqueantes pueden enmascarar los signos y los síntomas de una hipoglucemia aguda.

Hipertiroidismo

Los betabloqueantes también pueden enmascarar los signos de hipertiroidismo.

Debilidad muscular

Se ha reportado que los agentes betabloqueantes adrenérgicos potencian la debilidad muscular consistente con ciertos síntomas miasténicos (por ejemplo, diplopía, ptosis y debilidad generalizada).

Otros agentes betabloqueantes

El efecto en la PIO o efectos conocidos del beta-bloqueo sistémico pueden potenciarse cuando se proporciona timolol a pacientes que ya habían recibido un agente betabloqueante sistémico. La respuesta de estos pacientes debe observarse minuciosamente. No se recomienda el uso de dos agentes betabloqueantes adrenérgicos tópicos o dos inhibidores locales de la anhidrasa carbónica (ver “Interacciones”)

Reacciones anafilácticas

Mientras se administren agentes betabloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacción anafiláctica severa ante una gran variedad de alérgenos, pueden ser más reactivos a exposiciones repetidas con tales alérgenos y pueden no responder a las dosis usuales de adrenalina (epinefrina) utilizada para tratar reacciones anafilácticas.

Desprendimiento coroideo

Se reportó desprendimiento corioideo con la administración del tratamiento supresor acuoso (por ejemplo, timolol, acetazolamida) después de procedimientos de filtración.

Anestesia quirúrgica

Las preparaciones oftalmológicas con betabloqueantes pueden bloquear los efectos beta-agonistas sistémicos, por ejemplo, de la adrenalina (epinefrina). Se le debe informar al anestesiólogo cuando los pacientes se encuentran recibiendo timolol.

Lentes de contacto

Azarga® Suspensión oftálmica contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con lentes de contacto blandas. Debe instruirse a los pacientes para que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de Azarga® Suspensión oftálmica y que esperen al menos 15 minutos antes de colocárselas.

Se ha reportado que el cloruro de benzalconio puede causar keratopatía punteada y/o keratopatía tóxica ulcerativa. Se requiere un monitoreo cercano ante un uso frecuente o prolongado.

Azarga® Suspensión oftálmica debe ser utilizado bajo un cuidadoso monitoreo mientras esté utilizando lentes de contacto.

Insuficiencia hepática

Azarga® Suspensión oftálmica debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Interacciones

Se esperan las siguientes interacciones con Azarga® debido a posibles interacciones medicamentosas con los monocomponentes:

- Azarga® Suspensión oftálmica contiene brinzolamida, un inhibidor de la anhidrasa carbónica, y aunque se administre tópicamente, se absorbe sistémicamente. Se han notificado perturbaciones ácido-base con inhibidores de anhidrasa carbónica orales. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones (por ejemplo, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y salicilatos) en pacientes que reciben Azarga® Suspensión oftálmica.

-Hay un potencial efecto aditivo sobre los efectos sistémicos conocidos de la inhibición de la anhidrasa carbónica, en pacientes que reciben un inhibidor de la anhidrasa carbónica por vía oral y gotas para los ojos con brinzolamida. No se recomienda la administración concomitante de las gotas para los ojos que contienen brinzolamida con inhibidores orales de la anhidrasa carbónica.

- Se ha informado la potenciación del betabloqueo sistémico (por ejemplo, disminución de la frecuencia cardíaca, depresión) durante el tratamiento combinado con inhibidores de CYP2D6 (por ejemplo, quinidina, fluoxetina, paroxetina) y timolol.

- Existe un potencial de efectos aditivos que resultan en hipotensión y/o bradicardia marcada cuando una solución beta-bloqueante oftálmica se administran concomitantemente con los bloqueadores orales del canal de calcio, agentes beta-bloqueantes adrenérgicos, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glicósidos digitálicos, parasimpaticomiméticos o guanetidina.
- Los beta bloqueantes pueden disminuir la respuesta a la adrenalina (epinefrina) utilizada para el tratamiento de reacciones anafilácticas. Se debe tener especial precaución en pacientes con antecedentes de atopía o anafilaxis (ver “Advertencias” y “Precauciones”).
- Se ha reportado ocasionalmente midriasis resultante del uso concomitante de los beta-bloqueantes oftálmicos y adrenalina (epinefrina).

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva

Resumen de riesgos

Infertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración tópica ocular de Azarga® Suspensión oftálmica en humanos. En un estudio de fertilidad en ratas, no se observaron efectos adversos de brinzolamida sobre la fertilidad o la capacidad reproductiva de machos o hembras a dosis de hasta 18 mg / kg / día (91 veces el MROHD basado en BSA). Los estudios de fertilidad con timolol en ratas no mostraron efectos a dosis orales de hasta 150 mg / kg / día (1525 veces el MROHD basado en BSA (Área de superficie corporal).

No se prevén efectos sobre la fertilidad masculina o femenina con el uso de Azarga® Suspensión oftálmica.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas sobre el uso ocular de Azarga o los componentes individuales.

Los estudios epidemiológicos no han revelado efectos de malformación, aunque muestran un riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino cuando se administran betabloqueantes por vía oral. Además, se han observado en neonatos signos y síntomas de betabloqueo (por ejemplo, bradicardia, hipotensión, dificultad respiratoria e hipoglucemia) cuando se han administrado betabloqueantes hasta el parto. Azarga® Suspensión no debe utilizarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si se administra Azarga® Suspensión oftálmica hasta el parto, el neonato debe ser monitoreado cuidadosamente durante los primeros días de vida.

En estudios de toxicidad reproductiva, la brinzolamida administrada por vía oral a ratas durante la organogénesis indujo toxicidad fetal en 91 veces la dosis oftálmica humana máxima recomendada (MROHD) basada en el área de superficie corporal (BSA). En conejos, no se observó toxicidad fetal después de la administración oral durante la organogénesis a 61 veces el MROHD basado en BSA. Los estudios de reproducción en ratones, ratas y conejos con timolol administrado por vía oral durante la organogénesis no mostraron malformaciones hasta 254 veces el MROHD basado en BSA (ver Datos en animales).

Azarga® no debe usarse durante el embarazo a menos que sea claramente necesario. Sin embargo, si se administra Azarga® durante el embarazo hasta el momento del parto, se debe vigilar cuidadosamente al recién nacido durante los primeros días de vida.

Datos

Datos de animales

No se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción con Azarga® (brinzolamida y timolol en combinación).

Brinzolamida

Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal en ratas preñadas a las que se les administró 0, 2, 6 o 18 mg / kg / día de brinzolamida por sonda oral en los días 6 a 17 de gestación para determinar el período de organogénesis. Se observó una disminución del aumento de peso materno con 6 y 18 mg / kg / día. Se observó una disminución del peso corporal fetal y una reducción de la osificación esquelética a 18 mg / kg / día (91 veces el MROHD basado en BSA). El nivel sin efecto observado (NOEL) fue de 2 mg / kg / día (10 veces el MROHD basado en BSA).

Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal en conejas preñadas a las que se les administró 0, 1, 3 o 6 mg / kg / día de brinzolamida por sonda oral en los días 6 a 18 de gestación, para apuntar al período de organogénesis. Se observó pérdida de peso materno durante el embarazo a 3 mg / kg / día (30 veces el MROHD basado en BSA) y más. A 6 mg / kg / día, se observaron en las hembras mortalidad, emaciación, falta de heces y abortos. El nivel sin efecto observado NOEL para la toxicidad materna fue de 1 mg / kg / día (10 veces el MROHD basado en BSA). No se observaron efectos fetales relacionados con el tratamiento hasta la dosis máxima probada de 6 mg / kg / día (61 veces el MROHD basado en BSA).

En un estudio perinatal / posnatal en ratas, se administró brinzolamida por vía oral en dosis de 1, 5 y 15 mg / kg / día desde el día 16 de gestación hasta el día 20 de lactancia. Se observó una disminución en el consumo de alimentos y un aumento de peso corporal medio en madres parentales durante gestación y lactancia a 15 mg / kg / día. Se observó una disminución del peso corporal de las crías a 15 mg / kg / día (76 veces el MROHD basado en BSA). El NOEL para la toxicidad materna y del desarrollo fue de 5 mg / kg / día (25 veces el MROHD basado en BSA).

Después de la administración oral de ¹⁴C-brinzolamida a ratas preñadas, se encontró que la radiactividad atravesaba la placenta y los niveles de radiactividad en los tejidos fetales eran de 3 a 10 veces menores que los medidos en las hembras.

Timolol

Los estudios de teratogenicidad con timolol en ratones, ratas y conejos a dosis orales de hasta 50 mg / kg / día (≥ 254 veces el MROHD basado en BSA) no demostraron evidencia de malformaciones fetales. Aunque se observó un retraso en la osificación fetal con esta dosis en ratas, no se observaron efectos adversos en el desarrollo posnatal de la descendencia. Las dosis de 1000 mg / kg / día (5085 veces el MROHD basado en BSA) fueron tóxicas para la madre en ratones y resultaron en un mayor número de reabsorciones fetales. También se observó un aumento de las resorciones fetales en conejos a dosis de 100 mg / kg / día (2034 veces el MROHD basado en BSA), sin aparente toxicidad materna.

Lactancia

Resumen de riesgos

No existen datos suficientes sobre el uso de Azarga® en mujeres en período de lactancia.

No existen datos sobre los efectos de la brinzolamida y el timolol en el lactante o la producción de leche.

No se sabe si la brinzolamida se transfiere a la leche materna después de la administración ocular tópica. Tras la administración oral de ¹⁴C-brinzolamida a ratas lactantes, se encontró radiactividad en la leche en concentraciones inferiores a las de la sangre y el plasma.

Timolol se transfiere a la leche materna después de la administración tópica ocular. Los betabloqueantes orales tienen el potencial de causar reacciones adversas graves en el lactante. Sin embargo, en el caso de la administración ocular a dosis terapéuticas, no es probable que las cantidades de timolol presentes en la leche materna produzcan síntomas clínicos de bloqueo beta en el lactante.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de Azarga® y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de Azarga®.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Resumen tabulado de las reacciones adversas de ensayos clínicos

Las reacciones adversas a medicamentos de los ensayos clínicos (tabla 7-1) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas al fármaco se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas a los medicamentos se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa al medicamento se basa en la siguiente convención (CIOMS III): muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1 / 1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$); muy raras ($< 1 / 10.000$).

TABLA 1. Reacciones adversas reportadas durante los ensayos clínicos

Clasificación del Sistema Orgánico	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y sistema linfático	<i>Poco frecuentes:</i> Disminución del recuento de glóbulos blancos
Trastornos psiquiátricos	<i>Raras:</i> insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuentes:</i> disgeusia
Trastornos del ojo	<i>Frecuentes:</i> queratitis puntiforme, visión borrosa, dolor en el ojo, irritación en el ojo. <i>Poco frecuentes:</i> queratitis, hiperemia ocular, hiperemia conjuntival, córnea con tinción vital, ojo seco, prurito ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, secreción ocular <i>Raras:</i> erosión corneal, brote de la cámara anterior, hiperemia escleral, eritema del párpado, aumento del lagrimeo, formación de costras en el borde palpebral, fotofobia
Trastornos cardíacos	<i>Frecuente:</i> Disminución del ritmo cardíaco
Trastornos vasculares	<i>Poco común:</i> presión sanguínea disminuida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	<i>Poco común:</i> tos <i>Raras:</i> dolor orofaríngeo, rinorrea

Trastornos renales y urinarios	<i>Poco frecuentes:</i> Presencia de sangre en orina
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	<i>Poco frecuentes:</i> malestar

Reacciones adversas a medicamentos de notificaciones espontáneas y casos en la literatura (frecuencia no conocida)

Las siguientes reacciones adversas al medicamento se han derivado de la experiencia poscomercialización con Azarga® a través de informes de casos espontáneos y casos publicados. Debido a que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia, por lo que se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas a los medicamentos se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las RAM se presentan en orden decreciente de gravedad.

TABLA 2. Reacciones adversas adicionales identificadas en la experiencia post-comercialización

Clasificación del Sistema Orgánico	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Shock anafiláctico, Hipersensibilidad
Trastorno cardíaco	Palpitaciones
Trastornos del oído y laberinto	Tinnitus
Trastornos psiquiátricos	Alucinación, depresión
Trastornos del sistema nervioso	Mareos, parestesia, dolor de cabeza
Trastornos del ojo	Deficiencia visual, edema palpebral, conjuntivitis, alergia ocular,
Trastornos vasculares	Aumento de la presión sanguínea
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Asma, Disnea, epistaxis
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, resequedad de la boca, dolor abdominal, náuseas
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), eritema, prurito, alopecia, rash
Trastornos del tejido musculoesquelético y conectivo	Mialgia
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Dolor torácico, fatiga

Información para profesionales médicos

El producto Azarga® cuenta con un Plan de Gestión de Riesgos cuya finalidad es garantizar la seguridad y protección de los pacientes, promoviendo el uso del producto de acuerdo a las recomendaciones de Novartis.

SOBREDOSIFICACION

En caso de ingesta accidental, los síntomas de sobredosis por beta-bloqueo pueden incluir bradicardia, hipotensión, insuficiencia cardíaca y broncoespasmo.

El desbalance de electrolitos, el desarrollo de un estado acidótico y posibles efectos del sistema nervioso pueden presentarse debido a brinzolamida. Los niveles de electrolitos séricos, (particularmente potasio) y los niveles de pH en la sangre deben ser monitoreados.

Ante una presunción de sobredosis se deben instaurar medidas generales de apoyo y tratamiento 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*

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar hasta 30°C.

Descartar 4 semanas después de abrir el frasco por primera vez.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIÓN

Azarga® Suspensión oftálmica se presenta en botellas plásticas de 5 mL.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. - Certificado N° 55.289

®Marca Registrada

Elaborado en: Alcon-Couvreur N.V.- Puurs, Bélgica.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111

www.novartis.com.ar

Tracking Number: 2022-PSB/GLC-1281-s

CDS: 26-May-2022



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-68365060 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 12 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.14 13:17:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.14 13:17:12 -03:00