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

DISPOSICIÓN Nº 4794

BUENOS AIRES, 07 JUL 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-023176-12-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

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

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

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

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

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

DISPOSICIÓN Nº 4794

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

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

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

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

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 1271/13.

Por ello;

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

DISPOSICIÓN N° 4794

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial BRENALA y nombre/s genérico/s NEPAFENAC, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por LAFEDAR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá

notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-023176-12-8

DISPOSICIÓN Nº: 4794

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 4794

Nombre comercial: BRENALA.

Nombre/s genérico/s: NEPAFENAC.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VALENTIN TORRA 4880, PARQUE INDUSTRIAL GRAL. BELGRANO, PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: SUSPENSION OFTALMICA ESTERIL.

Nombre Comercial: BRENALA.

Clasificación ATC: S01BC10.

Indicación/es autorizada/s: BRENALA ESTÁ INDICADO PARA: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACIÓN POSTOPERATORIOS ASOCIADOS A CIRUGÍA DE CATARATA. REDUCCIÓN DEL RIESGO DE EDEMA MACULAR POSTOPERATORIO ASOCIADO A CIRUGÍA DE CATARATA EN PACIENTES DIABÉTICOS.

Concentración/es: 100 mg de NEPAFENAC.

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

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEPAFENAC 100 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 900 mg, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH, CLORURO DE BENZALCONIO 5 mg, EDETATO DISODICO 10 mg, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. AJUSTAR pH, CARBOPOL 940 60 mg, TILOXAPOL 50 mg, MANITOL 50 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEMD BLANCO, CON INSERTO GOTERO Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: 1 FRASCO GOTERO POR 3 ml Y 5 ml EN CAJAS O ESTUCHES DE 1, 25, 50, Y 100 UNIDADES, SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO GOTERO POR 3 ml Y 5 ml EN CAJAS O ESTUCHES DE 1, 25, 50, Y 100 UNIDADES, SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN Nº: 4794

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 4794

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-023176-12-8

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4794, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LAFEDAR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BRENALA.

Nombre/s genérico/s: NEPAFENAC.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: VALENTIN TORRA 4880, PARQUE INDUSTRIAL GRAL. BELGRANO, PARANA, PROVINCIA DE ENTRE RIOS.

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

Forma farmacéutica: SUSPENSION OFTALMICA ESTERIL.

Nombre Comercial: BRENALA.

Clasificación ATC: S01BC10.

Indicación/es autorizada/s: BRENALA ESTÁ INDICADO PARA: PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR Y DE LA INFLAMACIÓN POSTOPERATORIOS ASOCIADOS A CIRUGÍA DE CATARATA. REDUCCIÓN DEL RIESGO DE EDEMA MACULAR POSTOPERATORIO ASOCIADO A CIRUGÍA DE CATARATA EN PACIENTES DIABÉTICOS.

Concentración/es: 100 mg de NEPAFENAC.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: NEPAFENAC 100 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 900 mg, HIDROXIDO DE SODIO C.S.P. AJUSTAR pH, CLORURO DE BENZALCONIO 5 mg, EDETATO DISODICO 10 mg, ACIDO CLORHIDRICO C.S.P. AJUSTAR pH, CARBOPOL 940 60 mg, TILOXAPOL 50 mg, MANITOL 50 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 100 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA

Envase/s Primario/s: FRASCO DE PEMD BLANCO, CON INSERTO GOTERO Y TAPA DE SEGURIDAD

Presentación: 1 FRASCO GOTERO POR 3 ml Y 5 ml EN CAJAS O ESTUCHES DE 1, 25, 50, Y 100 UNIDADES, SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 1 FRASCO GOTERO POR 3 ml Y 5 ml EN CAJAS O ESTUCHES DE 1, 25, 50, Y 100 UNIDADES, SIENDO LAS TRES ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LAFEDAR S.A. el Certificado Nº 57471, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 07 JUL 2014 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: 4794

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO HORA DE ENTRADA

A.N.M.A.T. FOLIO 321 HORA DE ENTRADA

4794

9. Proyecto de Rótulos

BRENALA

NEPAFENAC 0,1%

Suspensión oftálmica estéril

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Presentación: Envase conteniendo 5 ml.

-Formula cuali - cuantitativa:

Cada 100 ml contiene.	
Nepafenac	100 mg
Carbomer 940	60 mg
Tiloxapol	50 mg
Manitol	50 mg
Edetato de sodio	10 mg
Cloruro de benzalconio	5 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH
Agua purificada c.s.p.	100 ml

Posología y forma de administración: Ver prospecto adjunto.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud Certificado Nº .....

Director técnico: Sein Gustavo Omar, Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

Lote Nº: .....

Fecha de vencimiento: .....

CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL A TEMPERATURAS INFERIORES A LOS 30 ºC.

AGÍTESE ANTES DE USAR

LAFEDAR S.A.
Valentín Torrá 4880
(3100) Paraná
Entre Ríos

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Nota. este proyecto de rótulo se utiliza para envases conteniendo 1 frasco gotero por 3 ml en cajas o estuches de 1, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 3 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

laboratorios
LAFEDAR

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

791

Proyecto de Prospectos

BRENALA

NEPAFENAC 0,1 %

Suspensión oftálmica estéril

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

-Formula cuali - cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:	
Nepafenac	100 mg
Carbomer 940	60 mg
Tiloxapol	50 mg
Manitol	50 mg
Edetato de sodio	10 mg
Cloruro de benzalconio	5 mg
Cloruro de sodio	900 mg
Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico c.s.p.	pH
Agua purificada c.s.p.	100 ml

ACCION TERAPEUTICA:

Antiinflamatorio no esteroide. Analgésico. Código ATC: S01BC10

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

BRENALA está indicado para:

- Prevención y tratamiento del dolor y de la inflamación postoperatorios asociados a cirugía de catarata.
- Reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Nepafenac es un profármaco antiinflamatorio no esteroideo y analgésico. Después de su administración oftálmica, Nepafenac penetra a través de la córnea y es convertido por hidrolasas del tejido ocular en amfenac, un medicamento antiinflamatorio no esteroideo. Amfenac inhibe la acción de la prostaglandina H sintetasa (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas.

Farmacología secundaria

GUSTAVO D. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Se ha demostrado en conejos que el Nepafenac inhibe la ruptura de la barrera hematorretiniana y al mismo tiempo suprime la síntesis de la PGE2. En un estudio *ex vivo* se observó que una única dosis oftálmica de nepafenac inhibía la síntesis de prostaglandinas en el iris/cuerpo ciliar (85%-95%) y en la retina/coroides (55%) hasta 6 horas y 4 horas, respectivamente.

Efectos farmacodinámicos

La mayor parte de la hidrólisis tiene lugar en la retina/coroides seguido del iris/cuerpo ciliar y córnea, lo cual es consistente con el grado de tejido vascularizado.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que BRENALA colirio no tiene ningún efecto significativo sobre la presión intraocular.

Efectos clínicos

Prevención y tratamiento del dolor y la inflamación postoperatorios asociados con la cirugía de catarata.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oftálmica de Nepafenac colirio en ambos ojos, tres veces al día, se observaron concentraciones plasmáticas bajas pero cuantificables de Nepafenac y amfenac en la mayoría de sujetos a las 2 y 3 horas después de la administración, respectivamente. Después de la administración oftálmica la Cmax media plasmática en estado estacionario del nepafenac y amfenac fue de 0,310 ± 0,104 ng/ml y 0,422 ± 0,121 ng/ml, respectivamente.

Distribución

El amfenac presenta una gran afinidad por la albúmina sérica. *In vitro*, el porcentaje de unión a albúmina de rata, albúmina humana y suero humano fue del 98,4%, 95,4% y 99,1%, respectivamente.

Estudios en ratas han mostrado que sustancias relacionadas con la sustancia activa y marcadas radioactivamente se distribuyen ampliamente en el organismo tras la administración de dosis orales únicas y múltiples de 14C-nepafenac.

Biotransformación

El Nepafenac experimenta una bioactivación relativamente rápida a amfenac por las hidrolasas intraoculares. Posteriormente, el amfenac es ampliamente metabolizado para dar lugar a metabolitos más polares lo que incluye hidroxilación del anillo aromático para dar lugar al conjugado con ácido glucurónico. Los análisis radiocromatográficos antes y después de la hidrólisis por β-glucuronidasa indicaron que todos los metabolitos estaban en forma de conjugados glucurónidos, a excepción del amfenac. El amfenac fue el metabolito mayoritario en plasma que representaba aproximadamente el 13% de la radioactividad total en plasma. El segundo metabolito plasmático más abundante fue identificado como 5-hidroxi nepafenac y representaba aproximadamente el 9% de la radioactividad total en la Cmax.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Interacciones con otros medicamentos: Se ha observado *in vitro* que ni el nepafenac ni el amfenac inhiben ninguna de las actividades metabólicas del principal citocromo humano P450 (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) a concentraciones de hasta 300 ng/ml. Por lo tanto, es poco probable que se produzcan interacciones que afecten al metabolismo, mediado por el CYP, de medicamentos administrados concomitantemente. También es improbable que se produzcan interacciones a consecuencia de la unión a proteínas.

Eliminación

Tras la administración oral de 14C-nepafenac a voluntarios sanos, se observó que la excreción urinaria era la principal vía de eliminación de excreciones radioactivas, con aproximadamente un 85%, mientras que mediante excreción fecal se eliminó aproximadamente un 6% de la dosis. Nepafenac y amfenac no se pudieron cuantificar en la orina.

En un estudio realizado se determinaron las concentraciones en humor acuoso a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración de una dosis única de nepafenac en 25 pacientes intervenidos de catarata. Las concentraciones máximas medias en humor acuoso se observaron al cabo de 1 hora (nepafenac 177 ng/ml, amfenac 44,8 ng/ml). Estos resultados indican una penetración corneal rápida.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Uso en adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

Para la prevención y el tratamiento del dolor y de la inflamación, la dosis es de 1 gota de BRENALA administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 21 días del período postoperatorio, según prescripción médica. Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Para la reducción del riesgo de edema macular postoperatorio asociado a la cirugía de catarata en pacientes diabéticos, la dosis es de 1 gota de BRENALA administrada 3 veces al día en el saco conjuntival del ojo(s) afectado(s). Se debe empezar el día anterior a la cirugía de catarata, continuar durante el día de la cirugía y hasta los 60 días del período postoperatorio, según prescripción médica.

Debe administrarse una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRENALA en niños. No se dispone de datos. No existe una indicación específica para BRENALA en la población pediátrica.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado BRENALA en pacientes con hepatopatías o insuficiencia renal. Después de su administración oftálmica, Nepafenac se elimina principalmente por biotransformación y la exposición sistémica es muy baja. No se requiere ajuste de dosis en estos pacientes.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

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

4794

Forma de administración

Vía oftálmica.

Indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de utilizarlo.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones deben espaciarse al menos 5 minutos.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco.

Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo, a alguno de los excipientes o a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Al igual que otros AINES, BRENALA también está contraindicado en pacientes a los que el ácido salicílico u otros AINES provoquen ataques de asma, urticaria o rinitis aguda.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

No inyectar. Indique a los pacientes que no deben ingerir BRENALA.

Indique a los pacientes que deben evitar la exposición a la luz solar durante el tratamiento con BRENALA.

El uso de AINES oftálmicos puede causar queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado de AINES oftálmicos puede provocar ruptura epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión corneal, úlcera corneal o perforación corneal. Estos efectos pueden comprometer la visión. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con BRENALA en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

Los AINES oftálmicos pueden enlentecer o retrasar la cicatrización. También se sabe que los corticoides oftálmicos retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto período de tiempo. Por ello, los AINES oftálmicos deben usarse con precaución en estos pacientes. El uso prolongado de AINES oftálmicos puede aumentar el riesgo de aparición de reacciones adversas y su gravedad.

Se ha notificado que la administración oftálmica de AINES asociada a cirugía ocular puede provocar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluyendo hipemas). BRENALA debe usarse con precaución en pacientes en los que exista tendencia al

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

sangrado o que estén recibiendo otros medicamentos que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

Se dispone de datos muy limitados sobre el uso concomitante de análogos de prostaglandina y BRENALA. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción de ambos no se recomienda el uso concomitante de estos medicamentos.

BRENALA contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el período postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con BRENALA.

Se han notificado casos de queratopatia puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por cloruro de benzalconio, que se emplea frecuentemente como conservante en productos oftálmicos.

Puesto que BRENALA contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que utilicen este medicamento con frecuencia o durante un periodo prolongado.

El empleo de medicamentos antiinflamatorios por vía oftálmica puede enmascarar una infección ocular aguda y por otra parte los AINES no poseen propiedades antimicrobianas. En caso de infección ocular, su utilización conjunta con antiinfecciosos debe realizarse con precaución.

Sensibilidad cruzada

Es posible que se produzca sensibilidad cruzada de nepafenac con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros AINES.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En estudios *in vitro* se ha observado un potencial muy bajo de interacciones con otros medicamentos e interacciones relacionadas con la unión a proteínas.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No hay datos relativos al efecto de Nepafenac sobre la fertilidad humana.

Embarazo

No hay datos adecuados relativos al uso de Nepafenac en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad sobre la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Debido a que después del tratamiento con BRENALA la exposición sistémica en mujeres no embarazadas es insignificante, el riesgo durante el embarazo puede considerarse bajo.

Sin embargo, como la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y/o al desarrollo embrional/fetal y/o al parto y/o al desarrollo postnatal, no se recomienda utilizar BRENALA durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Lactancia

Se desconoce si Nepafenac es excretado en la leche humana. Los estudios en animales muestran que Nepafenac se excreta en la leche de ratas. Se deja a criterio médico su utilización durante la lactancia.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con otros colirios, la visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos que incluyeron más de 800 pacientes tratados con Nepafenac aproximadamente un 3% de los pacientes experimentó reacciones adversas. Estas reacciones adversas provocaron la interrupción del tratamiento en un 0,6% de pacientes, siendo este porcentaje menor que el observado en pacientes tratados con placebo (1,3%) en estos mismos ensayos. No se notificaron reacciones adversas graves relacionadas con Nepafenac.

Tabla resumen de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron consideradas como relacionadas con el tratamiento y se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las reacciones adversas se obtuvieron de ensayos clínicos e informes posteriores a la comercialización.

Clasificación de órganos del sistema Término preferido de MedDRA (v.13.0)

Trastornos del sistema inmunológico *Poco frecuentes*: hipersensibilidad

Trastornos del sistema nervioso *Poco frecuentes:* cefalea

Frecuencia no conocida: mareo

Trastornos oculares

Poco frecuentes: queratitis, iritis, derrame coroideo, depósitos corneales, dolor ocular, fotofobia, molestia ocular, visión borrosa, ojo seco, secreción ocular, conjuntivitis alérgica, prurito en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costra en margen de párpado, lagrimeo aumentado, hiperemia de la conjuntiva

Frecuencia no conocida: alteración de la cicatrización (córnea), defecto del epitelio corneal, opacidad corneal, cicatriz corneal, reducción de la agudeza visual, irritación ocular, hinchazón ocular.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

P.N.M.A.T. FOLIO 402 REGISTRO DE ENTRADAS

4794

Trastornos gastrointestinales *Poco frecuentes:* náuseas

Pacientes diabéticos

Un número limitado de pacientes diabéticos (N = 126) en un único estudio, se expuso al tratamiento con Nepafenac durante un periodo igual o superior a 60 días para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas. Aproximadamente el 2% de estos pacientes sufrió reacciones adversas al fármaco y estos acontecimientos llevaron a la interrupción del tratamiento en el 0,8% de los pacientes, el mismo porcentaje que con el placebo (0,8%). No se notificó ningún acontecimiento adverso grave relacionado con Nepafenac en este estudio.

Las siguientes reacciones adversas de este estudio se consideraron como relacionadas con el tratamiento y se clasificaron de acuerdo con el siguiente criterio: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Clasificación de órganos del sistema Término preferido de MedDRA (v.13.0)

Trastornos oculares *Frecuentes:* queratitis puntiforme

Poco frecuentes: defecto del epitelio corneal

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

La experiencia en los ensayos clínicos con el uso prolongado de Nepafenac para la prevención del edema macular posterior a la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos es limitada. En los pacientes diabéticos pueden ocurrir reacciones adversas oculares con mayor frecuencia a las observadas en la población general.

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Nepafenac en pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal y se deberá realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.

De la experiencia postcomercialización con nepafenac, se han identificado casos que notifican defectos o trastornos del epitelio corneal. La gravedad de estos casos varía desde efectos poco graves sobre la integridad epitelial del epitelio corneal a acontecimientos de mayor gravedad en los que se requieren intervenciones quirúrgicas y/o tratamiento médico para recuperar una visión clara.

La experiencia postcomercialización con AINES oftálmicos indica que existe un mayor riesgo de padecer reacciones adversas corneales que pueden comprometer la visión en pacientes sometidos a intervenciones oculares complicadas, en los que presentan denervación corneal, defectos en el epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular (por ej. síndrome de ojo seco), artritis reumatoide o en los sometidos a repetidas intervenciones oculares en un corto periodo de tiempo.

Cuando se receta nepafenac a un paciente diabético después de cirugía de catarata para prevenir el edema macular, la existencia de algún factor de riesgo adicional debería llevar

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

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

4794

a una reevaluación de los riesgos y beneficios previstos y a una vigilancia del paciente más intensa.

Población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BRENALA en niños.

SOBREDOSIFICACION

No se han notificado casos de sobredosis por vía oftálmica. Es improbable que la aplicación de más de una gota por ojo provoque efectos secundarios indeseables. Prácticamente no existe riesgo de efectos adversos por ingestión oral accidental.

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

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

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

CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30° C.

PRESENTACIONES:

Envases conteniendo 1 frasco gotero por 3 ml y 5 ml en cajas o estuches de 1, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 3 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

Certificado Nº: .....

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no se lo recomiende a otras personas.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica. No puede repetirse sin una nueva receta médica.

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO 912 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO: Información para el Paciente

4794

BRENALA

NEPAFENAC 0,1 %

Suspensión oftálmica estéril

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

POR FAVOR, LEA CON CUIDADO ESTA INFORMACION ANTES DE EMPLEAR EL MEDICAMENTO.

CONSERVE ESTE PROSPECTO, QUIZA NECESITE VOLVER A LEERLO.

SI USTED TIENE ALGUNA PREGUNTA QUE NO SE RESPONDE EN ESTE PROSPECTO, CONSULTELA CON UN MEDICO O UN FARMACEUTICO.

ESTE MEDICAMENTO SE LE HA RECETADO A USTED Y NO DEBE DARSELO A OTRAS PERSONAS, AUNQUE TENGAN LOS MISMOS SINTOMAS, YA QUE PUEDE PERJUDICARLES.

SI CONSIDERA QUE ALGUNO DE LOS EFECTOS ADVERSOS QUE SUFRE ES GRAVE O SI APARECE CUALQUIER EFECTO NO DESEADO NO MENCIONADO EN ESTE PROSPECTO, INFORME A SU MEDICO.

¿QUE CONTIENE BRENALA?

Cada 100 ml de Suspensión oftálmica estéril contiene, como ingrediente activo, 100 miligramos de Nepafenac.
Ingredientes inactivos: Carbomer 940, Tiloxapol, Manitol, Edetato de sodio, Cloruro de benzalconio, Cloruro de sodio, Hidróxido de sodio o Ácido Clorhídrico y Agua purificada.

¿PARA QUE SE USA BRENALA?

BRENALA contiene la sustancia activa nepafenac que pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

BRENALA se utiliza:
- para prevenir y aliviar el dolor ocular y la inflamación después de una operación de catarata en el ojo.
- para reducir el riesgo de edema macular después de una operación de catarata en el ojo en pacientes diabéticos.

¿QUE PERSONAS NO PUEDEN RECIBIR NEPAFENAC LAFEDAR?

NO USE este medicamento:

-si es alérgico a nepafenac o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento,
- si es alérgico a otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES)
- si ha sufrido asma, alergia en la piel o inflamación intensa de la nariz al utilizar otros AINES.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO 413 MESA DE ENTRADAS

4794

Ejemplos de AINES son: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, ketoprofeno, piroxicam y diclofenac.

¿QUE CUIDADOS DEBO TENER ANTES DE UTILIZAR ESTE MEDICAMENTO?

Consulte a su médico:

-Si le salen moretones con facilidad o tiene problemas de sangrado o los ha tenido en el pasado.
-Si sufre cualquier otro trastorno ocular (por ej. una infección en el ojo) o si está utilizando otros medicamentos para los ojos (especialmente esteroides oftálmicos).
-Si padece diabetes.
-Si padece artritis reumatoide.
-Si le han operado de los ojos varias veces en poco tiempo.
-Si está embarazada o planea quedarse embarazada. Se recomienda a las mujeres que puedan quedarse embarazadas que utilicen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BRENALA. No se recomienda el uso de BRENALA durante el embarazo. No utilice BRENALA a menos que esté claramente indicado por su médico.
-Si se encuentra en periodo de lactancia, BRENALA puede pasar a la leche materna. Se deja a criterio médico su utilización durante la lactancia.
-Si utiliza lentes de contacto. BRENALA contiene cloruro de benzalconio que puede producir irritación ocular y que altera el color de las lentes de contacto blandas. Además no se recomienda el uso de lentes de contacto durante el período postoperatorio de cirugía de catarata. Por lo tanto, se debe recomendar a los pacientes que no lleven lentes de contacto durante el tratamiento con BRENALA.

Comunique a su médico y/o farmacéutico sobre todos los medicamentos que se encuentra utilizando, incluyendo los recetados y no recetados, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos pueden afectar la acción de BRENALA, *o* BRENALA *puede afectar el accionar de otros medicamentos.*

¿QUÉ CUIDADOS DEBO TENER MIENTRAS ESTOY UTILIZANDO ESTE MEDICAMENTO?

-Evite la exposición a la luz solar durante el tratamiento con BRENALA.
-No se recomienda el uso de lentes de contacto después de una operación de catarata. Su médico le indicará cuando puede volver a usar las lentes de contacto.
-No conduzca ni utilice máquinas hasta que su visión sea clara. Inmediatamente después de la aplicación de BRENALA puede notar que su visión se vuelve borrosa.

¿QUÉ EFECTOS NO DESEADOS PUEDEN APARECER MIENTRAS UTILIZO EL MEDICAMENTO?

Como todos los medicamentos, BRENALA puede causarle efectos no deseados.

ATENCIÓN: Comuníquese con su médico si, al tomar el medicamento, aparece algún efecto no deseado, ya sea que se encuentre en la lista que sigue o que no esté allí:

Podría tener mayor riesgo de sufrir efectos adversos corneales (problemas en la superficie del ojo), si presenta:
-una operación complicada en el ojo
-varias operaciones en el ojo en poco tiempo
-determinadas alteraciones de la superficie del ojo, como inflamación u ojo seco
-determinadas enfermedades como diabetes o artritis reumatoide.

Póngase inmediatamente en contacto con su médico si sus ojos se enrojecen o aumenta el dolor mientras está utilizando las gotas. Esto puede ser consecuencia de una

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

inflamación de la superficie del ojo con o sin pérdida o daño de células o de una inflamación de la parte coloreada del ojo (iritis). Se han observado estos efectos adversos en hasta 1 de cada 100 personas.

También se han observado con BRENALA los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

• Efectos en el ojo: acumulación de fluido o hinchazón en la parte posterior del ojo, depósitos en la superficie del ojo, dolor, sensibilidad a la luz, molestia en el ojo, visión borrosa, ojo seco, secreciones del ojo, conjuntivitis alérgica (alergia ocular), picor en el ojo, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costras o caída del párpado, lagrimeo aumentado, enrojecimiento del ojo.
• Efectos adversos generales: síntomas de alergia (hinchazón alérgico de los párpados), dolor de cabeza, náuseas.

Efectos adversos con frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

• Efectos en el ojo: empeoramiento de la cicatrización del ojo, daños en la superficie ocular con pérdida de células, cicatriz en la superficie del ojo, sensación de niebla, visión reducida, irritación en el ojo, hinchazón del ojo.

• Efectos adversos generales: mareos, aumento de la presión sanguínea

Pacientes diabéticos
Durante un ensayo clínico se produjeron los siguientes efectos adversos en pacientes con diabetes que usaron BRENALA durante un plazo igual o superior a 60 días para la prevención de la hinchazón en la parte trasera del ojo que en ocasiones se puede producir después de la cirugía de catarata.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
• Efectos en el ojo: inflamación de la superficie del ojo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
• Efectos en el ojo: daños en la superficie ocular con pérdida de células

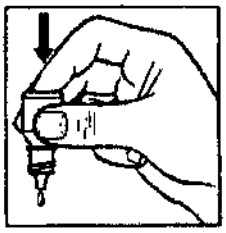
¿CÓMO SE USA ESTE MEDICAMENTO?

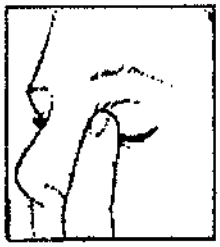
Utilice BRENALA solo en sus ojos. No tragar ni inyectar.

La dosis recomendada es de una gota en el ojo u ojos afectados, tres veces al día, mañana, mediodía y noche. Úselo a la misma hora cada día.
Empezar 1 día antes de la operación de catarata. Continuar durante el día de la operación. Luego utilizarlo durante el periodo de tiempo que su médico le indique, que puede ser de hasta 21 días (para prevenir y aliviar el dolor y la inflamación oculares) o 60 días (para evitar la aparición de edema macular) después de su operación.

ADMINISTRACIÓN:
Modo de uso

1


2


3

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

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

4794

- Tome el frasco de BRENALA y un espejo
- Lávese las manos
- Desenrosque el tapón
- Sostenga el frasco, boca abajo, entre el pulgar y el resto de los dedos.
- Incline la cabeza hacia atrás. Separe suavemente el párpado del ojo con un dedo, hasta que se forme una bolsa, en la que deberá de caer la gota (figura 1)
- Acerque la punta del frasco al ojo. Puede serle útil el espejo
- No toque el ojo, el párpado, zonas próximas ni otras superficies con el gotero porque las gotas podrían contaminarse.
- Presione suavemente la base del frasco para que caiga una gota de medicamento cada vez (figura 2).
- Después de utilizar BRENALA, presione con el dedo el borde del ojo, junto a la nariz durante 2-3 minutos (figura 3). Esto ayuda a evitar que el medicamento pase al resto del cuerpo, y es importante en niños pequeños.
- Si se aplica gotas en ambos ojos, lávese las manos antes de repetir los puntos anteriores para el otro ojo. Así se previene la propagación de la infección de un ojo al otro.
- Cierre bien el frasco inmediatamente después de utilizar el producto

Si una gota cae fuera del ojo, inténtelo de nuevo.
Si se ha aplicado más medicamento del que debiera, puede eliminarlo lavando los ojos con agua templada. No se aplique más gotas hasta que sea la hora de la siguiente dosis.
Si accidentalmente se bebe BRENALA, póngase en contacto con su médico y/o farmacéutico.
Si olvidó usar el medicamento, continúe con la siguiente dosis que estaba prevista. No se aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
Si está utilizando otras gotas oculares, espere por lo menos 5 minutos entre ponerse BRENALA y otras gotas.
Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este producto, pregunte a su médico y/o farmacéutico.

¿QUÉ DEBO HACER ANTE UNA SOBREDOSIS?
Llame por teléfono a un Centro de Intoxicaciones, o vaya al lugar más cercano de asistencia médica.
UNIDAD DE TOXICOLOGÍA. HOSP. DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ": 4962-6666/2247. 0800-444869441.
CENTRO NACIONAL DE INTOXICACIONES: 4658-7777 / 0800-333-0160

¿TIENE USTED ALGUNA PREGUNTA?

Ante cualquier inconveniente con el producto puede comunicarse con LAFEDAR S.A. al teléfono 0343-4363000.

Ante cualquier inconveniente con el producto puede llenar la ficha que se encuentra en la Página Web de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica): http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TÉCNICO
LAFEDAR S.A

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. GUIMAREY
Presidente

Laboratorios
LAFEDAR

A.N.M.A.T. FOLIO 916 MESA DE ENTRADAS

4794

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MÉDICO Y/O FARMACÉUTICO

FORMA DE CONSERVACIÓN
Conservar en su envase original a temperatura inferior a 30° C.

PRESENTACION
Envases conteniendo 1 frasco gotero por 3 ml y 5 ml en cajas o estuches de 1, 25, 50 y 100 unidades. Las últimas 3 presentaciones son de uso hospitalario exclusivo.

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

Director Técnico: Gustavo Omar Sein – Farmacéutico y Lic. en Cs. Farmacéuticas

LAFEDAR S.A.

Valentín Torrá 4880 – Pque. Industrial Gral. Belgrano – Paraná – Pcia. Entre Ríos

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

GUSTAVO O. SEIN
Farmacéutico y Lic. en
Cs. Farmacéuticas
DIRECTOR TECNICO
LAFEDAR S.A.

LAFEDAR S.A.
RICARDO C. QUIMAREY
Presidente