



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

DISPOSICIÓN Nº

3798

BUENOS AIRES,

05 JUN 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020865-13-0 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

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

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley Nº 16.463 y los Decretos nros. 9763/64, 1890/92, 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93) y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el artículo 4º del Decreto Nº 150/92 (T.O. Decreto Nº 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de



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

DISPOSICIÓN Nº

3 7 9 8

Información Técnica.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Evaluación de Medicamentos dependiente del Instituto Nacional 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 transcritos 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 los Decretos nros. 1490/92 y 1271/13.

  
Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº

3798

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 DUREZOL y nombre/s genérico/s DIFLUPREDNATO, la que será importada a la República Argentina de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3. por ALCON LABORATORIOS ARGENTINA 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



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

DISPOSICIÓN Nº

3798

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.

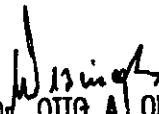
ARTICULO 6º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

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:1-0047-0000-020865-13-0

DISPOSICIÓN Nº:

3798

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
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 N°:

**3798**

Nombre comercial: DUREZOL

Nombre/s genérico/s: DIFLUPREDNATO

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ALCON LABORATORIES  
INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 6201 SOUTH FREEWAY, FORT  
WORTH, TEXAS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AV. PANAMERICANA  
28047, DON TORCUATO, TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: EMULSION OFTALMICA ESTERIL.

Nombre Comercial: DUREZOL.

Clasificación ATC: S01BA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN Y EL DOLOR  
ASOCIADOS CON LA CIRUGÍA OCULAR. TRATAMIENTO DE LA UVEITIS  
ANTERIOR ENDÓGENA.



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

3798

Concentración/es: 0.5 mg / 1 ml DE DIFLUPREDNATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DIFLUPREDNATO 0.5 mg.

Excipientes: GLICERINA 22.0 mg, POLISORBATO 80 40.0 mg, HIDROXIDO DE SODIO. C.S.P. AJUSTAR pH, ACIDO BORICO 1.0 mg, EDETATO DISODICO 0.2 mg, ACIDO SORBICO 1.0 mg, ACEITE DE RICINO 50.0 mg, ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO 0.83 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ml

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA.

Envase/s Primario/s: FRASCOS PLASTICOS GOTEROS DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD (DROP TAINER) CON TAPON DISPENSADOR DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD Y TAPA DE POLIPROPILENO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 ml.

Período de vida Útil: 18 meses.

5.  
Forma de conservación: NO CONGELAR. PROTEGER DE LUZ; TEMPERATURA DESDE: 15°C HASTA: 25°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del Decreto N° 150/92: ESTADOS UNIDOS.



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

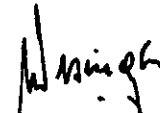
**3 7 9 8**

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: ALCON LABORATORIES  
INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 6201 SOUTH FREEWAY, FORT  
WORTH, TEXAS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AV. PANAMERICANA  
28047, DON TORCUATO, TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: **3 7 9 8**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
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 N°: 3798

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



# PROYECTO DE ROTULO

3 7 9 8



Industria Estadounidense

Contenido 5 mL

**DUREZOL**  
**DIFLUPREDNATO 0,05%**  
Emulsión Oftálmica Estéril

**COMPOSICIÓN:** Cada mL de DUREZOL emulsión oftálmica contiene: **Activo:** difluprednato 0,5 mg. **Conservante:** Ácido sórbico al 0,1% **Excipientes:** Glicerina, Acetato de sodio trihidrato, Ácido bórico, Aceite de ricino, Polisorbato 80, Edetato disódico, hidróxido de sodio para ajustar el pH y agua para inyección c.s.p. 1 mL.

**PRESENTACIÓN:**

Caja con frasco gotero DROP- TAINER<sup>MR</sup> con 5 mL.

**DOSIS Y ADMINISTRACION:** Ver prospecto adjunto.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

Para uso tópico ocular únicamente.

**Mantener fuera del alcance de los niños.**

Se recomienda desechar el contenido un mes después de abierto el envase.

Tapar después de usar.

Conservar a no más de 30°C. No congelar. Proteger de la luz.

Ver prospecto adjunto para otras precauciones y advertencias importantes.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

Lote:

Vencimiento:

**Fabricado por:**

ALCON LABORATORIES INC.

6201 South Freeway, Forth Worth, Texas, 76134 - Estados Unidos.

Industria estadounidense

**Importado y distribuido por:**

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, Bs. As., Argentina.

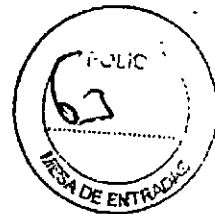
Director Técnico: Verónica B. Cini

Servicio de Atención al Cliente: 0800-555-4585

**VENTA BAJO RECETA**

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



**DUREZOL**  
**DIFLUPREDNATO 0,05%**  
 Emulsión Oftálmica Estéril

Industria Estadounidense

Venta bajo receta

**COMPOSICIÓN:** Cada mL de DUREZOL emulsión oftálmica contiene: **Activo:** difluprednato 0,5 mg. **Conservante:** Ácido sórbico al 0,1% **Excipientes:** Glicerina, Acetato de sodio trihidrato, Ácido bórico, Aceite de ricino, Polisorbato 80, Edetato disódico, hidróxido de sodio para ajustar el pH y agua para inyección c.s.p. 1 mL.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:**

Código ATC: S01BA

DUREZOL emulsión oftálmica es un corticosteroide antiinflamatorio tópico, estéril, para uso oftálmico.

**INDICACIONES Y USO:**

Cirugía ocular

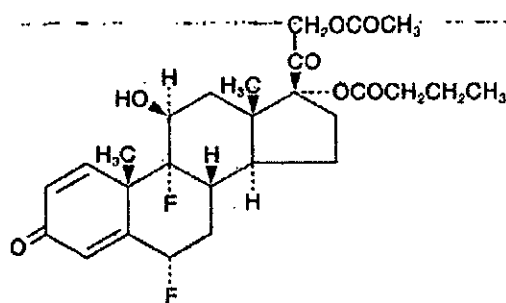
DUREZOL emulsión oftálmica, un corticosteroide tópico, está indicado para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la cirugía ocular.

Uveítis anterior endógena

DUREZOL emulsión oftálmica también está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior endógena.

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

El nombre químico de difluprednato es 6 $\alpha$ ,9-difluoro-11 $\beta$ ,17,21-trihidroxipregna-1,4-diene-3,20-dione 21-acetato 17-butirato (Número Servicio de resúmenes químicos [CAS] 23674-86-4). El difluprednato está representado por la siguiente fórmula estructural:



El difluprednato tiene un peso molecular de 508,56, y la fórmula empírica es  $C_{27}H_{34}F_2O_7$ .

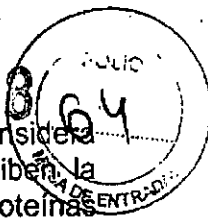
Mecanismo de acción

Los corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria a una diversidad de agentes causantes y pueden retrasar o enlentecer la cicatrización. Inhiben el edema, los depósitos de fibrinas, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, los depósitos de colágeno y la formación de cicatrices asociadas con la inflamación. No existe una explicación aceptada en términos generales

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
 DIRECTORA TÉCNICA Y APCDERADA

3798



para el mecanismo de acción de los corticosteroides oculares. Sin embargo, se considera que los corticosteroides actúan mediante la inducción de las proteínas que inhiben la fosfolipasa A2, conjuntamente denominadas lipocortinas. Se supone que estas proteínas controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación tales como las prostaglandinas y los leucotrienos, inhibiendo la liberación de su precursor común, el ácido araquidónico. El ácido araquidónico se libera desde los fosfolípidos de la membrana por la fosfolipasa A2.

El difluprednato es estructuralmente similar a otros corticosteroides.

### Farmacocinética

El difluprednato se somete a una deacetilación in vivo a 6 $\alpha$ , 9-difluoroprednisolona 17-butilato (DFB), un metabolito activo del difluprednato.

Estudios farmacocinéticos clínicos del difluprednato después de la instilación ocular repetida de 2 gotas de difluprednato (al 0,01 % o al 0,05 %) cuatro veces al día durante 7 días demostró que los niveles de DFB en sangre se encontraban por debajo del límite de cuantificación (50 ng/ml) en todos los puntos temporales para todos los sujetos, lo cual indica que la absorción sistémica del difluprednato después de la instilación ocular de DUREZOL emulsión oftálmica es limitada.

### Estudios Clínicos:

#### Cirugía ocular

Se evaluó la eficacia clínica en 2 ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo en los que sujetos con grados de las células de la cámara anterior  $\geq$  "2" (un recuento celular igual a 11 o más alto) después de la cirugía de cataratas fueron asignados a DUREZOL emulsión oftálmica o placebo (vehículo) después de la cirugía. Se autoadministró una gota de DUREZOL emulsión oftálmica o el vehículo ya sea 2 veces al día o 4 veces al día durante 14 días, a partir del primer día después de la cirugía. Se evaluó la desaparición completa (un recuento celular igual a 0) a los 8 y 15 días después de la cirugía, por medio de un microscopio binocular con lámpara de hendidura. En los análisis de intención de tratar correspondientes a ambos estudios, se observó un beneficio significativo en el grupo que recibió tratamiento con DUREZOL emulsión oftálmica 4 veces al día en cuanto a la inflamación ocular y la reducción del dolor en comparación con el placebo. Los resultados consolidados del ensayo clínico se proporcionan a continuación.

#### Criterios de valoración de la inflamación y el dolor oculares (estudios agrupados)

Día	DUREZOL 4 veces al día N = 107		Vehículo N = 220	
	8	15	8	15
Desaparición de células de la cámara anterior (% de sujetos)	24 (22 %)*	44 (41 %)*	17 (7 %)	25 (11 %)
Sin dolor (% de sujetos)	62 (58 %)*	67 (63 %)*	59 (27 %)	76 (35 %)

\* Estadística y significativamente mejor que el vehículo,  $P < 0,01$

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA 2

### Uveítis anterior endógena

Se evaluó la eficacia clínica en dos ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con activo, en los cuales los pacientes que presentaban uveítis anterior endógena fueron tratados ya sea con DUREZOL emulsión oftálmica 4 veces al día o bien con suspensión oftálmica de acetato de prednisolona, al 1 %, 8 veces al día durante 14 días. Ambos estudios demostraron que DUREZOL emulsión oftálmica fue igualmente eficaz que la suspensión oftálmica de acetato de prednisolona al 1 % para tratar a sujetos con uveítis anterior endógena.

#### **Cambio medio desde el inicio en el grado de las células de la cámara anterior\***

<b>Punto temporal del estudio 1</b>	<b>DUREZOL N = 57</b>	<b>Acetato de prednisolona N = 53</b>	<b>Diferencia† (IC del 95 %)</b>
Inicio	2,6	2,5	0,0 (-0,22; 0,28)
Día 3	-1,0	-1,0	-0,1 (-0,35; 0,25)
Día 7	-1,6	-1,5	-0,0 (-0,31; 0,25)
Día 14	-2,0	-1,8	-0,2 (-0,46; 0,10)
Día 21	-2,2	-1,9	-0,3 (-0,53; 0,01)
Día 28	-2,2	-2,1	-0,1 (-0,37; 0,18)
Día 35	-2,1	-2,0	-0,1 (-0,39; 0,20)
Día 42	-2,1	-2,1	0,0 (-0,27; 0,34)
<b>Punto temporal del estudio 2</b>	<b>DUREZOL N = 50</b>	<b>Acetato de prednisolona N = 40</b>	<b>Diferencia† (IC del 95 %)</b>
Inicio	2,4	2,4	0,0 (-0,21; 0,29)
Día 3	-0,9	-0,9	-0,0 (-0,34; 0,25)
Día 7	-1,7	-1,6	-0,1 (-0,35; 0,21)
Día 14	-1,9	-1,8	-0,1 (-0,34; 0,20)
Día 21	-2,0	-2,0	0,0 (-0,25; 0,28)
Día 28	-2,0	-2,0	0,0 (-0,21; 0,26)
Día 35	-2,1	-2,0	-0,1 (-0,32; 0,16)
Día 42	-2,0	-1,9	-0,1 (-0,36; 0,24)

\* con 5 grados: 0 = 0 células; 1 = 1 a 10 células; 2 = 11 a 20 células; 3 = 21 a 50 células y 4 = >50 células

† ajustado para el grado de las células de la cámara anterior (AC) del inicio y el centro de estudio, y según el conjunto de datos de intención de tratar (ITT) con extrapolación de los datos de la última observación (LOCF) para los datos faltantes

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA 3

3798



## **POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN:**

### Cirugía ocular

Instilar una gota en el saco conjuntival del ojo afectado 4 veces al día a partir de las 24 horas después de la cirugía; la administración continúa durante las primeras 2 semanas del período posoperatorio, y luego 2 veces al día durante una semana; posteriormente, la dosis se disminuye de forma gradual en función de la respuesta.

### Uveítis anterior endógena

Instilar una gota en el saco conjuntival del ojo afectado 4 veces al día durante 14 días y, luego, disminuir gradualmente la dosis según lo indicado clínicamente.

## **CONTRAINDICACIONES:**

El uso de DUREZOL emulsión oftálmica, como sucede con otros corticosteroides oftálmicos, está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales activas de la córnea y la conjuntiva, incluidas la queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica), la vaccinia y la varicela; también está contraindicado en la infección micobacteriana del ojo y las enfermedades micóticas de las estructuras oculares.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:**

### Aumento de la PIO

El uso prolongado de corticosteroides puede provocar glaucoma con daño en el nervio óptico y defectos en la agudeza visual y en los campos de visión. Los esteroides deben utilizarse con precaución ante la presencia de glaucoma. Si este producto se utiliza durante 10 días o más, se debe controlar la presión intraocular.

### Cataratas

El uso de corticosteroides puede provocar la formación de catarata subcapsular posterior.

### Cicatrización retrasada

El uso de esteroides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que se han producido perforaciones con el uso de esteroides tópicos. La receta inicial y la renovación del pedido de medicamentos superior a los 28 días deben ser realizadas por un médico únicamente después de examinar al paciente con la ayuda de un aumento, por ejemplo, un biomicroscopio con lámpara de hendidura y, cuando corresponda, tinción con fluoresceína.

### Infecciones bacterianas

El uso prolongado de corticosteroides puede suprimir la respuesta del huésped y, por lo tanto, aumentar el peligro de infecciones oculares secundarias. En condiciones purulentas aguda, los esteroides pueden enmascarar la infección o aumentar la infección existente. Si los signos y síntomas no mejoran después de 2 días, se debe evaluar nuevamente al paciente.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA 4

### Infecciones virales

El uso de un corticosteroide para el tratamiento de los pacientes con antecedentes de herpes simple exige sumo cuidado. El uso de esteroides oculares puede prolongar el curso y puede exacerbar la gravedad de muchas infecciones virales del ojo (incluido el herpes simple).

### Infecciones micóticas

Las infecciones micóticas de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse de manera coincidente con la aplicación de esteroides locales a largo plazo. La invasión de los hongos debe considerarse en cualquier ulceración persistente de la córnea en la que se haya usado o se esté usando un esteroide. Cuando corresponda, se deben tomar cultivos de hongos.

### Uso oftálmico tópico únicamente

DUREZOL emulsión oftálmica no está indicado para administración intraocular.

### Desgaste de la lente de contacto

DUREZOL emulsión oftálmica no debe instilarse mientras se utilizan lentes de contacto. Retirar las lentes de contacto antes de instilar DUREZOL emulsión oftálmica. El conservante de DUREZOL emulsión oftálmica puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas. Las lentes pueden volver a colocarse después de 10 minutos luego de la administración de DUREZOL emulsión oftálmica.

### **Carcinogénesis, mutagénesis y problemas de fertilidad**

El difluprednato no fue genotóxico in vitro en la prueba de Ames y en células de mamífero cultivadas CHL/IU (línea celular fibroblástica obtenida de los pulmones de hámsteres chinos hembra recién nacidos). Una prueba in vivo de micronúcleos del difluprednato en ratones también dio resultado negativo. El tratamiento de ratas macho y hembra con difluprednato por vía subcutánea en dosis de hasta 10 mcg/kg/día antes el apareamiento y después de él no provocaron problemas de fertilidad en ninguno de los géneros. No se han realizado estudios a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico del difluprednato.

### **Toxicología y/o farmacología en animales**

En numerosos estudios realizados en roedores y especies no roedoras, las pruebas de toxicidad subcrónica y crónica del difluprednato demostraron efectos sistémicos como supresión del aumento del peso corporal, una disminución en el recuento de linfocitos, atrofia de las glándulas linfáticas y suprarrenales, y adelgazamiento de la piel como efecto local; la totalidad de estos se debió a la acción farmacológica de la molécula y son efectos conocidos de los glucocorticosteroides. La mayoría de los efectos, o incluso todos ellos, fueron reversibles después del retiro del fármaco. El NOEL de las pruebas de toxicidad subcrónica y crónica fue consistente entre las especies y osciló entre 1 y 1,25 mcg/kg/día.

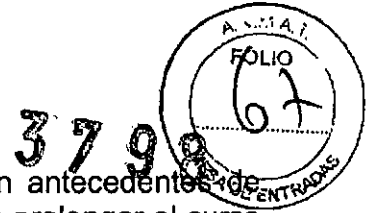
### **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

#### Embarazo

#### **Efectos teratogénicos**

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



Embarazo categoría C. Se ha demostrado que el difluprednato es embriotóxico (disminución en el peso corporal embrionario y retraso en la osificación embrionaria), teratogénico (hendidura del paladar y anomalías esqueléticas) cuando se administró por vía subcutánea a conejos durante la organogénesis a una dosis de 1 a 10 mcg/kg/día. El nivel sin efectos observados (NOEL) para estos efectos fue 1 mcg/kg/día, y se consideró que 10 mcg/kg/día era una dosis teratogénica que se encontró simultáneamente en el rango de dosis tóxica para fetos y hembras preñadas. El tratamiento de ratas con 10 mcg/kg/día, por vía subcutánea, durante la organogénesis no ocasionó ninguna toxicidad reproductiva, ni fue tóxico para la madre. A 100 mcg/kg/día después de la administración subcutánea en ratas, hubo una disminución de los pesos fetales y un retraso en la osificación y efectos en el aumento de peso en las hembras preñadas. Es difícil extrapolar estas dosis de difluprednato a dosis de DUREZOL emulsión oftálmica diarias máximas en seres humanos, ya que DUREZOL emulsión oftálmica se administra de forma tópica con absorción sistémica mínima y en los estudios de reproducción en animales no se midieron los niveles de difluprednato en sangre. Sin embargo, dado que no se ha evaluado el uso de difluprednato durante el embarazo humano y no se puede descartar la posibilidad de daños, DUREZOL emulsión oftálmica debe usarse durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el embrión o el feto.

#### Madres en período de lactancia:

Se desconoce si la administración oftálmica tópica de corticosteroides podría ocasionar una absorción sistémica suficiente como para producir cantidades detectables de leche materna. Los corticosteroides administrados de forma sistémica aparecen en la leche humana y podrían suprimir el crecimiento, interferir en la producción corticosteroide endógena o causar otros efectos no deseados. Se debe tener precaución al administrar DUREZOL emulsión oftálmica a una mujer en período de lactancia.

#### Uso pediátrico

DUREZOL emulsión oftálmica se evaluó en un ensayo multicéntrico, a doble ciego, de 3 meses de duración, en 79 pacientes pediátricos (39 con DUREZOL emulsión oftálmica; 40 con acetato de prednisolona) de entre 0 y 3 años de edad, para el tratamiento de la inflamación posterior a la cirugía de cataratas. Se observó un perfil de seguridad similar en los pacientes pediátricos al comparar DUREZOL emulsión oftálmica con la suspensión oftálmica de acetato de prednisolona al 1 %.

#### Uso geriátrico

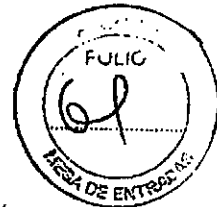
No se observaron diferencias generales en cuanto a la seguridad o la eficacia entre pacientes de edad avanzada y más jóvenes.

#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Las reacciones adversas asociadas con los esteroides oftálmicos incluyen aumento de la presión intraocular, que puede estar asociado con daño al nervio óptico; defectos en la agudeza y campo visuales; formación de catarata subcapsular posterior; infección ocular secundaria por patógenos, incluido herpes simple y perforación del globo donde se observa adelgazamiento de la córnea o la esclerótica.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



## Cirugía ocular

Las reacciones adversas oculares que ocurrieron entre el 5 y el 15 % de los sujetos en estudios clínicos con DUREZOL emulsión oftálmica incluyeron edema de córnea, hiperemia ciliar y conjuntival, dolor ocular, fotofobia, opacidad de la cápsula posterior, células de la cámara anterior, turbidez de la cámara anterior, edema conjuntival y queratitis. Otras reacciones adversas oculares que se produjeron en entre el 1 y el 5 % de los sujetos incluyeron reducción de la agudeza visual, queratitis puntiforme, inflamación ocular e iritis. Las reacciones adversas oculares que ocurrieron en < 1 % de los sujetos incluyeron molestias e irritación en el lugar de la aplicación, pigmentación de la córnea y estrías, episcleritis, prurito ocular, irritación y costras en los párpados, sensación de cuerpo extraño, aumento del lagrimeo, edema macular, hiperemia escleral y uveítis. La mayoría de estas reacciones pueden haber sido consecuencia del procedimiento quirúrgico.

## Uveítis anterior endógena

Un total de 200 sujetos participaron en los ensayos clínicos para la uveítis anterior endógena, de los cuales 106 se expusieron a DUREZOL emulsión oftálmica. Las reacciones adversas más comunes de quienes se expusieron a DUREZOL emulsión oftálmica y que ocurrieron entre el 5 y el 10 % de los sujetos incluyeron visión borrosa, irritación ocular, dolor ocular, dolor de cabeza, aumento de la PIO, iritis, hiperemia limbal y conjuntival, queratitis puntiforme y uveítis. Las reacciones adversas que se produjeron entre el 2 y el 5 % de los sujetos incluyeron turbidez de la cámara anterior, edema de córnea, ojos secos, iridociclitis, fotofobia y reducción de la agudeza visual.

## **SOBREDOSIFICACIÓN:**

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Gallo 1330, Capital Federal, T.E.: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Partido de Morón. TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777

## **INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES:**

### **Riesgo de contaminación**

Este producto es estéril en el momento de envasarse. Recomendar a los pacientes que no permitan que la punta del gotero tome contacto con ninguna superficie ya que esto puede contaminar la emulsión.

No se aconseja usar el mismo frasco para ambos ojos, con las gotas oftálmicas que se usan en relación con una cirugía.

### **Riesgo de infección secundaria**

Si se produce dolor o si se agrava el enrojecimiento, la picazón o la inflamación, recomendar a los pacientes que consulten un médico.

### **Desgaste de la lente de contacto**

DUREZOL emulsión oftálmica no debe instilarse mientras se utilizan lentes de contacto. Aconsejar a los pacientes que retiren las lentes de contacto antes de instilar DUREZOL emulsión oftálmica. El conservante de DUREZOL emulsión oftálmica puede ser absorbido

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA





por las lentes de contacto blandas. Las lentes pueden volver a colocarse después de minutos luego de la administración de DUREZOL emulsión oftálmica.

3798

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

- Para uso tópico ocular únicamente.
- No usar si la banda de seguridad en la tapa esta dañada o ausente.
- Para evitar la contaminación, no toque con la punta del gotero ninguna superficie.
- Tapar después de usar.
- Cuando no lo utilice, mantenga el frasco en el estuche protector.
- Se recomienda desechar el contenido un mes después de abierto el envase.
- Mantener fuera del alcance de los niños.**

**CONSERVACION:** Almacenar entre 15°C y 25°C. No congelar. Proteger de la luz.

**PRESENTACIÓN:** DUREZOL Emulsión Oftálmica Estéril se presenta en estuche con frasco gotero con 5 mL.


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

**Fabricado por:**  
ALCON LABORATORIES INC.  
6201 South Freeway, Forth Worth, Texas, 76134 – Estados Unidos.  
Industria estadounidense

**Importado y distribuido por:**  
ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.  
Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, Bs. As., Argentina.  
Director Técnico: Verónica B. Cini  
Servicio de Atención al Cliente: 0800-555-4585

**VENTA BAJO RECETA**

---

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.  
  
VERÓNICA B. CINI  
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



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

### ANEXO III

#### CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-020865-13-0

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº ~~3798~~, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3 por ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: DUREZOL

Nombre/s genérico/s: DIFLUPREDNATO

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: ALCON LABORATORIES INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 6201 SOUTH FREEWAY, FORT WORTH, TEXAS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AV. PANAMERICANA 28047, DON TORCUATO, TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: EMULSION OFTALMICA ESTERIL.



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

Nombre Comercial: DUREZOL.

Clasificación ATC: S01BA.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN Y EL DOLOR ASOCIADOS CON LA CIRUGÍA OCULAR. TRATAMIENTO DE LA UVEITIS ANTERIOR ENDÓGENA.

Concentración/es: 0.5 mg / 1 ml DE DIFLUPREDNATO.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: DIFLUPREDNATO 0.5 mg.

Excipientes: GLICERINA 22.0 mg, POLISORBATO 80 40.0 mg, HIDROXIDO DE SODIO. C.S.P. AJUSTAR pH, ACIDO BORICO 1.0 mg, EDETATO DISODICO 0.2 mg, ACIDO SORBICO 1.0 mg, ACEITE DE RICINO 50.0 mg, ACETATO DE SODIO TRIHIDRATADO 0.83 mg, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 1 ml

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: TOPICA-OFTALMICA.

Envase/s Primario/s: FRASCOS PLASTICOS GOTEROS DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD (DROP TAINER) CON TAPON DISPENSADOR DE POLIETILENO DE BAJA DENSIDAD Y TAPA DE POLIPROPILENO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 5 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 5 ml.

Período de vida Útil: 18 meses.

Forma de conservación: NO CONGELAR. PROTEGER DE LUZ; TEMPERATURA DESDE: 15°C HASTA: 25°C.



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

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración: ESTADOS UNIDOS.

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS.

País de consumo de la especialidad medicinal, integrante del Anexo I del  
Decreto Nº 150/92: ESTADOS UNIDOS

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: ALCON LABORATORIES  
INC.

Domicilio del establecimiento elaborador: 6201 SOUTH FREEWAY, FORT  
WORTH, TEXAS, ESTADOS UNIDOS.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: AV. PANAMERICANA  
28047, DON TORCUATO, TIGRE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Se extiende a ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A. el Certificado Nº  
57448 en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del  
05 JUN 2014 mes de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a  
partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº:

**3798**

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