



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-07023866-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-07023866-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 S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada ILEVRO / NEPAFENAC, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTÁLMICA, NEPAFENAC 3,0 mg/1 ml; aprobado por Certificado N° 57.358.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ILEVRO / NEPAFENAC, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTÁLMICA,

NEPAFENAC 3,0 mg/1 ml; el nuevo proyecto de rótulos obrantes en los documentos: IF-2021-51002218-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-51002297-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-51002352-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.358, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-07023866-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2021.06.22 15:40:52 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Novartis

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ILEVRO®

NEPAFENAC 0,3%

Suspensión Oftálmica Estéril

Venta Bajo Receta

Industria Estadounidense/Belga

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar ILEVRO®

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

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o al 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 ILEVRO® suspensión oftálmica contiene:

Nepafenac3 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio 4,0mg; Propilenglicol 5,0mg; Cloruro de Benzalconio 0,05mg; Carboximetil celulosa sódica 0,6mg; Ácido bórico 5,0mg; Edetato disódico 0,1mg; Goma guar 2,0mg; Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajuste de pH; Carbomer 974 P 4,0mg; Agua purificada c.s.p. 1mL.

En este prospecto:

¿Qué es ILEVRO® y para qué se utiliza?

Antes de administrar ILEVRO®

Forma de utilizar ILEVRO®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar ILEVRO®?

Presentaciones

¿Qué es ILEVRO® y para qué se utiliza?

ILEVRO® contiene la sustancia activa nepafenaco que pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos Anti Inflamatorios No Esteroides (AINEs).

ILEVRO® suspensión oftálmica está indicado en adultos 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. **Cómo actúa ILEVRO® actúa bloqueando ciertas sustancias naturales (prostaglandinas) en su cuerpo que causan dolor e hinchazón.**

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

Antes de administrar ILEVRO®

No use ILEVRO®:

- Si es alérgico a nepafenaco (hipersensibilidad) o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento, o a otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- Si cree que puede ser alérgico, consulte a su médico.
- Si se encuentra en alguna de estas situaciones, no tome ILEVRO® e informe a su médico
- Si es alérgico a otros medicamentos Anti Inflamatorios No Esteroides (AINEs).

Tenga especial cuidado con ILEVRO®:

- Si le salen moratones con facilidad o tiene problemas de sangrado o si toma algún medicamento que prolongue el sangrado,
- Si padece cualquier otro trastorno ocular que se pueda agravar (por ej. Ojo seco, ulceración corneal o inflamación de la superficie del ojo con o sin daño en la superficie),
- Si padece diabetes y artritis reumatoide,
- Si le ha tenido cirugías oculares en varias oportunidades o se han complicado,
- Si usa lentes de contacto,
- Si usa esteroides u otros AINEs tópicos que puedan retardar o retrasar la cicatrización de la herida del ojo.
- Si alguna vez ha tenido una reacción alérgica a la aspirina (ácido acetilsalicílico) y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroides, ya que puede ser alérgico a ILEVRO®.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

ILEVRO® no debe utilizarse en niños o adolescentes menores de 18 años.

Adultos y personas mayores (65 años o más)

Puede usar *ILEVRO*[®], si tiene 65 años o más, en la misma dosis que para otros adultos.

Si está dispuesto a usar *ILEVRO*[®] y si alguno de esos puntos le aplica, consulte antes a su médico.

Uso de ILEVRO[®] con otros medicamentos:

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente cualquier otro medicamento, incluyendo medicamentos sin receta.

Informe también a su médico si está utilizando AINEs tópicos. El uso concomitante de esteroides y AINEs tópicos pueden aumentar el riesgo de sangrado. El uso concomitante de *ILEVRO*[®] con medicamentos que prolongan el tiempo de sangrado puede aumentar el riesgo de pérdida de sangre (ver No use *ILEVRO*[®]).

Embarazo y lactancia:

Si está embarazada o puede quedarse embarazada, consulte con su médico antes de utilizar *ILEVRO*[®]. No se recomienda el uso de *ILEVRO*[®] durante el embarazo, a menos que su médico lo indique claramente.

Si se encuentra en periodo de lactancia, *ILEVRO*[®] puede pasar a la leche materna. Aunque no se esperan efectos sobre el niño lactante, debería utilizarse con precaución durante la lactancia. Consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Información importante sobre algunos ingredientes:

***ILEVRO*[®] contiene cloruro de benzalconio**

***ILEVRO*[®] contiene cloruro de benzalconio, que puede decolorar las lentes de contacto blandas y causar irritación ocular.** Además, no se recomienda el uso de lentes de contacto luego de la cirugía de cataratas. Por lo tanto, no usar lentes de contacto durante el uso de *ILEVRO*[®].

Forma de utilizar *ILEVRO*[®]

Siempre use *ILEVRO*[®] exactamente como le ha indicado su médico. Si tiene duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

No exceda la dosis recomendada recetada por su médico o proveedor de atención médica.

Utilice *ILEVRO*[®] solo en sus ojos.

Después de quitar el tapón, se debe retirar el anillo del precinto de seguridad si está suelto antes de utilizar este medicamento.

Si una gota cae fuera del ojo, inténtelo de nuevo.

Si está usando otras gotas para los ojos, espere al menos cinco minutos entre el uso de *ILEVRO*[®] y las otras gotas.

Agite bien el frasco antes de usarlo.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la solución, tenga cuidado de no tocar sus párpados, cualquier área alrededor de su ojo u otras superficies con la punta del gotero. Mantenga la botella bien cerrada cuando no esté en uso.

Cuándo usar *ILEVRO*®

Comenzar un día antes de la cirugía de cataratas y continuar usándolo el día de la cirugía y durante dos semanas después de la cirugía (para prevenir y aliviar el dolor y la inflamación de los ojos) o 60 días (para prevenir el desarrollo de edema macular). Luego úselo durante el tiempo que le indique su médico. Su médico también puede indicarle que aplique una gota adicional de 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Si usa más ILEVRO® del que debe:

Comuníquese con su médico para obtener instrucciones detalladas. No se aplique más gotas hasta que sea la hora de la siguiente dosis.

Ante la eventualidad de una sobredosis, 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

Si olvidó usar ILEVRO®:

Aplíquese una única dosis en cuanto se dé cuenta. Si ya es casi la hora de la siguiente dosis, no se aplique la dosis olvidada y después continúe con la siguiente dosis de su régimen habitual. No se aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada. No se aplique más de una gota en el/los ojo(s) afectado(s).

Si tiene alguna consulta sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, los pacientes tratados con *ILEVRO*® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Si estos efectos secundarios se agravan, informe a su médico, farmacéutico o proveedor de atención médica.

ILEVRO®:

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

- **Efectos en el ojo:** inflamación de la superficie del ojo, alergia ocular (conjuntivitis alérgicas), dolor ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, costras en el párpado.

Efectos adversos raros (*pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas*)

- **Efectos en el ojo:** Visión borrosa, sensibilidad a la luz, ojo seco, hinchazón del párpado, irritación ocular, picazón ocular, secreción ocular y aumento de la producción de lágrimas.

- **Efectos adversos generales:** mareos, dolor de cabeza, reacciones alérgicas (hipersensibilidad), náuseas y alergia en la piel.

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

- **Efectos en el ojo:** daño en la superficie del ojo como por ejemplo adelgazamiento o perforación, inflamación ocular, empeoramiento de la cicatrización del ojo, cicatriz en la superficie del ojo, sensación de niebla, visión reducida, hinchazón del ojo, visión borrosa.
- **Efectos adversos generales:** vómitos, aumento de la presión sanguínea.

¿Cómo conservar ILEVRO®?

Conservar a temperatura ambiente entre 2° y 25°C. Proteger de la luz.

Desechar cuatro semanas después de la primera apertura del envase

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

Presentaciones

ILEVRO® suspensión oftálmica estéril se presenta en estuche con Frasco gotero DROP- TAINER® con 3 mL o 1,7 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°: 57.358

®Marca registrada

Elaborado en:

Alcon laboratories INC. Forth Worth, Texas, 76134 – Estados Unidos,

ó

Alcon-Couvreur - Rijksweg 14, B-2870 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

BPL: 19 Nov 2020

Tracking Number: N/A





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-07023866- NOVARTIS - inf pacientes - Certificado N57.358.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 21:06:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.07 21:06:47 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

ILEVRO®

NEPAFENAC 0,3%

Suspensión Oftálmica Estéril

Venta bajo Receta

Industria Estadounidense/Belga

FÓRMULA:

Cada mL de ILEVRO® suspensión oftálmica contiene:

Nepafenac 3 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio 4,0mg; Propilenglicol 5,0mg; Cloruro de benzalconio 0,05mg; Carboximetil celulosa sódica 0,6mg; Ácido bórico 5,0mg; Edetato disódico 0,1mg; Goma guar 2,0mg; Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajuste de pH; Carbomer 974 P 4,0mg; Agua purificada c.s.p. 1mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente anti-inflamatorio, no esteroide. Código ATC: S01BC10.

INDICACIONES:

ILEVRO® suspensión oftálmica está indicado en adultos 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.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

Acción farmacológica

Nepafenac es un profármaco no esteroide antiinflamatorio y analgésico. Después de la dosificación ocular tópica, nepafenac penetra la córnea y se convierte mediante las hidrolasas oculares en amfenaco, un fármaco antiinflamatorio no esteroide. El amfenaco inhibe la acción de la sintetasa H de la prostaglandina (ciclooxigenasa), una enzima necesaria para la producción de prostaglandinas.

Efectos farmacodinámicos

La mayor parte de la conversión hidrolítica ocurre en la retina/coroides, seguida del iris/cuerpo ciliar y la córnea, de manera coherente con el grado de tejido vascularizado. No se han reportado efectos importantes sobre la presión intraocular en los estudios clínicos

Farmacocinética

Absorción

Después de la dosificación de 3 veces al día de nepafenac 0,1 % colirio en ambos ojos por cuatro días, se alcanzaron dentro de 0,5 horas las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio ($C_{m\acute{a}x}$) de nepafenac ($0,310 \pm 0,104$ ng/mL) y amfenaco ($0,422 \pm 0,121$ ng/mL). Los niveles plasmáticos en estado de equilibrio se alcanzaron en el día 2. El $AUC_{0-\infty}$ medio de nepafenaco y amfenaco fue de $0,371$ ng · h / mL y $1,03$ ng · h / mL, respectivamente. Con base en la proporción de dosis única/estado de equilibrio para los valores individuales $C_{m\acute{a}x}$, el índice de acumulación medio fue de $1,34 \pm 0,58$ para nepafenac y $1,61 \pm 0,66$ para amfenaco.

En el caso de nepafenac 0,3 % suspensión, la dosificación de una vez al día en ambos ojos después de cuatro días produjo una $C_{m\acute{a}x}$ de $0,847$ ng/mL para nepafenac y $1,13$ ng/mL para amfenaco, que se

alcanzó a las 0,5 horas. Los valores medios de $AUC_{0-\infty}$ de nepafenac y amfenac fueron $1,43 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$ y $3,70 \text{ ng} \cdot \text{h} / \text{ml}$, respectivamente. La vida media de amfenaco fue aproximadamente 5 veces más larga en plasma que para nepafenac. La proporción de acumulación media de dosis única/estado de equilibrio fue ≈ 1 , por lo tanto, no se observó acumulación para nepafenac ni amfenaco después de la dosificación ocular con 0,3 % suspensión.

Distribución

Nepafenac y amfenaco se distribuyeron a los tejidos oculares en conejos después de una dosis tópica única ya sea en suspensión al 0,1 % o al 0,3 %. Se observaron concentraciones mayores en el sitio de la dosis, la córnea, la conjuntiva y menores concentraciones en los tejidos posteriores, la retina y la coroides. Las concentraciones en los tejidos oculares aumentaron con el aumento en la dosis. Cuando se compararon las concentraciones de los tejidos oculares anteriores de una dosis única de nepafenac 0,3 % con las concentraciones posteriores a tres dosis de nepafenac 0,1 % en un solo día, solamente el cristalino no presentaba concentraciones mayores después de la dosis de nepafenac 0,3 % una vez al día.

En los pacientes quirúrgicos con cataratas, las concentraciones del humor acuoso máximas se observaron después de 1 hora de la dosis única de nepafenac 0,1 % con una concentración de 177 ng/mL y $44,8 \text{ ng/mL}$ para nepafenac y amfenaco, respectivamente.

La unión a proteínas plasmáticas de nepafenac es moderada, oscila desde 72,8 % en el plasma de rata hasta 83,5 % en el plasma humano. Se determinó que la unión a proteínas es independiente de la concentración en el plasma de ratas, monos y seres humanos en un amplio espectro de concentración (10 a 1000 ng/mL). Amfenaco presenta una unión más elevada a aproximadamente 99%.

Biotransformación

Nepafenac se convierte en amfenaco relativamente rápido mediante hidrólisis *in vivo*. Después de la administración oral, se detectó amfenaco y nepafenac no conjugados y otros ocho metabolitos en plasma con amfenaco, un metabolito activo farmacológico, presentaba la mayor concentración. Varios metabolitos eran conjugados glucoronidos con base en el cambio cromatográfico después del tratamiento con p-glucoronidasa. Se detectó nepafenac en plasma, pero en niveles relativamente bajos (3,2 % de la radiactividad total). El amfenaco fue el principal metabolito en plasma, con una representación de aproximadamente 13 % del total de la radiactividad plasmática. El segundo metabolito plasmático más abundante fue el 5-hidroxi nepafenac en la forma de glucuronido, que representa aproximadamente 9,5 % del total de radiactividad a la $C_{\text{máx}}$.

Ni nepafenac ni amfenaco inhiben a ninguna de las principales isoenzimas del citocromo P450 humano (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4) *in vitro* en concentraciones de hasta 3000 y 1000 ng/mL , respectivamente.

Después de 14 días de administración oral, nepafenac no aumenta las actividades de CYP1A, CYP2B, CYP3A o el contenido total de P450 en ratas, por lo tanto, no se observó una inducción potencial para las ratas.

Eliminación

Después de la administración oral de ^{14}C -nepafenac a voluntarios humanos sanos, se determinó que la excreción urinaria era la principal ruta de la radiactividad excretada, que representó aproximadamente 85 % mientras que la fecal representó aproximadamente 6 % de la excreción de la dosis a los 7 días.

Estudios clínicos

En los estudios clínicos realizados con ILEVRO® suspensión oftálmica, se demostró la eficacia para la prevención y el tratamiento del dolor y la inflamación posoperatorios en pacientes que se sometieron a cirugía de cataratas, y se demostró la disminución del riesgo de edema macular posoperatorio en pacientes con diabetes que se sometieron a cirugía de cataratas.

Datos de seguridad preclínica

Los datos preclínicos no revelan un peligro especial para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad de dosis única, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y estudios de irritación ocular tópica. No se ha evaluado a nepafenac en estudios de carcinogénesis a largo plazo.

Para obtener información sobre la toxicidad para la reproducción y el desarrollo, consulte la sección Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología

Dosis recomendada y ajuste de la dosificación

Para el dolor y la inflamación relacionados con la cirugía de cataratas:

- La dosis es de 1 gota de ILEVRO® aplicada en el ojo afectado 1 vez al día comenzando el 1° día antes de la cirugía de cataratas, continuando el día de la cirugía y durante las 2 primeras semanas (14 días) del período postoperatorio.
- Se debe administrar una gota adicional 30 a 120 minutos antes de la cirugía.
- El tratamiento puede extenderse durante las primeras 3 semanas (21 días) del período postoperatorio, según lo indique el médico.

Para la disminución del riesgo de edema macular postoperatorio relacionado con la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos:

- La dosis es de 1 gota de ILEVRO® en el ojo afectado una (1) vez al día. La dosificación comienza 1 día antes de la cirugía, continúa el día de la cirugía y hasta 60 días en el período postoperatorio.
- Se debe administrar una gota adicional 30 a 120 minutos antes de la cirugía.

Población objetivo general

Adultos.

Poblaciones especiales

Administración en sujetos con deterioro hepático y renal

- No se estudió nepafenac en pacientes con enfermedad hepática ni deterioro renal.
- No se justifica un ajuste de dosis en estos pacientes, ya que la exposición sistémica es muy baja posterior a la administración ocular tópica.

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

- No se ha establecido la seguridad y efectividad de ILEVRO® en pacientes pediátricos.
- No se recomienda su uso en este grupo de edad hasta que no haya más información disponible.

Población de edad avanzada (65 años de edad o más)

- No se han observado diferencias generales en la seguridad y efectividad entre pacientes mayores y más jóvenes.
-

Método de administración

- Para uso ocular.
- Después de retirar la tapa, si la banda de seguridad con cierre inviolable está suelta, debería ser removida antes de utilizar el producto.
- Si se está utilizando más de un producto medicinal oftálmico tópico, las medicinas deberán administrarse con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos para ojos deben administrarse en último lugar.
- Si omite una dosis, debe aplicar una sola gota lo antes posible antes continuar con la posología regular. No debería usar una dosis doble para compensar la dosis omitida.
- Agite bien el frasco antes de usar.
- Para evitar la contaminación de 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. Debe indicarse a los pacientes que mantengan el frasco bien cerrado cuando no se utilicen.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipersensibilidad a otros medicamentos Anti Inflamatorios No Esteroides (AINEs).

ADVERTENCIAS:

- La administración de AINEs tópicos puede resultar en queratitis. En algunos pacientes susceptibles, el uso continuado y prolongado puede aumentar el riesgo de aparición y gravedad de reacciones adversas corneales que pueden resultar en ruptura del epitelio, adelgazamiento corneal, erosión corneal, ulceración corneal o perforación corneal. La experiencia post-comercialización con AINE tópicos sugiere que los pacientes con cirugías oculares repetidas y / o complicadas, denervación corneal, defectos del epitelio corneal, diabetes mellitus, enfermedades de la superficie ocular, ojo seco o artritis reumatoide pueden tener un mayor riesgo de reacciones adversas corneales. Estos eventos pueden constituir una amenaza para la vista. Los AINE tópicos deben usarse con precaución en estos pacientes. Los pacientes con evidencia de ruptura del epitelio corneal deben interrumpir de inmediato el uso de ILEVRO® suspensión oftálmica y deben realizar un seguimiento cuidadoso del estado de su córnea.
- Los AINEs tópicos pueden retardar o demorar la cicatrización. También se sabe que los corticoesteroides tópicos retrasan o demoran la cicatrización. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización.
- Ha habido informes que indican que los AINEs oftálmicos pueden causar un aumento del sangrado de los tejidos oculares (incluido hipema) junto con la cirugía ocular. ILEVRO® suspensión oftálmica debe utilizarse con precaución en pacientes con tendencias conocidas al sangrado o que reciben otros

productos medicinales que puedan prolongar el tiempo de sangrado.

- Hay un potencial de sensibilidad cruzada con el ácido acetilsalicílico, los derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroides.

PRECAUCIONES:

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización. El uso concomitante de ILEVRO® suspensión oftálmica con medicamentos que prolongan el sangrado puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver Advertencias y precauciones).

Embarazo, lactancia, mujeres y hombres en edad reproductiva

Mujeres y hombres en edad reproductiva

Infertilidad

No hay datos adecuados respecto al uso de ILEVRO® sobre la fertilidad humana. No se observaron efectos importantes sobre la fertilidad en estudios con ratas en dosis de hasta 3 mg / kg / día (17 y 351 veces más altas que la exposición humana al nepafenac y amfenac en el MROHD, respectivamente).

En un estudio de fertilidad, a las ratas se les administraron por vía oral 3, 10, 15 y 30 mg / kg / día. Los animales a 30 mg / kg / día se sacrificaron temprano debido a una toxicidad excesiva. A 15 mg / kg / día, la motilidad y la concentración de los espermatozoides se vieron afectadas en los machos en ausencia de hallazgos microscópicos en los testículos y epidídimos. No se observaron diferencias significativas en los índices de cópula o fertilidad. Se observó una disminución del número de fetos viables y un aumento de las reabsorciones tempranas con 10 y 15 mg / kg / día. El NOEL para la toxicidad reproductiva masculina y femenina fue de 3 mg / kg / día (17 y 351 veces mayor que la exposición humana al nepafenac y amfenac en el MROHD, respectivamente).

Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos adecuados y estudios bien controlados en mujeres embarazadas para informar un riesgo asociado al producto. Hay datos limitados respecto al uso de ILEVRO® suspensión en mujeres.

En estudios embriofetales en ratas y conejos, la administración oral de nepafenac durante el período de organogénesis no produjo toxicidad embriofetal a 10 mg / kg / día (20 veces y 179 veces más altas que las exposiciones humanas basadas en el AUC de nepafenac y amfenac al máximo recomendado dosis ocular humana (MROHD) de una gota de suspensión oftálmica de nepafenaco al 0,3% en cada ojo, respectivamente).

La administración oral de nepafenaco a ratas preñadas durante la gestación y la lactancia produjo letalidad materna en todas las dosis, incluida la dosis más baja probada, 3 mg / kg / día.

En este estudio no se estableció un nivel de efecto no observado (NOEL) para la toxicidad materna. Las dosis ≥ 3 mg / kg / día se asociaron con distocia y las dosis ≥ 10 mg / kg / día aumentaron la tasa de muerte de la descendencia, especialmente durante el período neonatal temprano.

Dado que la exposición sistémica humana es insignificante (<1 ng / ml) después del tratamiento con ILEVRO®, el riesgo durante el embarazo podría considerarse bajo. No obstante, la inhibición de la síntesis de prostaglandinas puede afectar negativamente al embarazo y / o al desarrollo embrionario / fetal y / o al parto y / o al desarrollo posnatal.

Se debe advertir a las mujeres embarazadas sobre un riesgo potencial para el feto. solo debe usarse

ILEVRO® durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales / neonatales

Debido a los efectos conocidos de los fármacos inhibidores de la biosíntesis de prostaglandinas sobre el sistema cardiovascular fetal (cierre del conducto arterioso), debe evitarse el uso de ILEVRO® durante la última etapa del embarazo.

Datos

Datos de animales

En ratas, la administración oral de 3, 10 o 30 mg / kg / día de nepafenac durante el período de organogénesis (días de gestación 6 a 17) causó toxicidad materna significativa a 10 mg / kg / día y letalidad materna a 30 mg / kg / día. El NOEL para la toxicidad materna fue de 3 mg / kg / día (17 y 351 veces mayor que la exposición humana a nepafenac y amfenac en MROHD, respectivamente). Una dosis de 30 mg / kg / día produjo toxicidad embriofetal (letalidad embriofetal y aumento de la incidencia de letalidad menor anomalías esqueléticas) El NOEL para la toxicidad embriofetal fue de 10 mg / kg / día (212 y 1432 veces más alto que la exposición humana al nepafenac y amfenac en MROHD, respectivamente).

En conejos, la administración oral de 3, 10 o 30 mg / kg / día de nepafenac durante el período de organogénesis (días 6 a 18 de gestación) provocó un aborto a ~ 10 mg / kg / día. El NOEL para el aborto y la toxicidad materna fue de 3 mg / kg / día (0,6 y 41 veces mayor que la exposición humana a nepafenac y amfenac en MROHD, respectivamente). Se produjo toxicidad embriofetal, incluidas malformaciones externas, viscerales y esqueléticas (onfalocele, malformaciones del corazón / grandes vasos; y anomalías de cráneo, vértebras, esternones y cartílago costal) a 30 mg / kg / día. El NOEL para la toxicidad embriofetal fue de 10 mg / kg / día (20 y 179 veces mayor que la exposición humana al nepafenac y amfenac en MROHD, respectivamente).

En un estudio perinatal y posnatal en ratas, la administración oral de 3, 10, 15 o 30 mg / kg / día de nepafenac durante la organogénesis y durante la lactancia (días de gestación 6 al día de lactancia 20) causó letalidad materna relacionada con el tratamiento en todas las dosis, con muertes generalmente después del inicio del parto. En este estudio no se estableció un NOEL para la toxicidad materna. Las dosis tóxicas para la madre ≤ 3 mg / kg / día se asociaron con distocia, mientras que las dosis ≤ 10 mg / kg / día aumentaron la pérdida postimplantación, redujeron el crecimiento / peso fetal y redujeron la supervivencia fetal. A 15 mg / kg / día, la viabilidad de las crías continuó disminuyendo durante los primeros cuatro días de lactancia. No se produjo más mortalidad espontánea de las crías después del día 4 de la lactancia. El nepafenac no provocó toxicidad en el desarrollo en las crías F1 supervivientes y no provocó efectos adversos con respecto a los parámetros reproductivos F1 o la viabilidad y el crecimiento de F2. El NOEL de toxicidad para el desarrollo fue de 3 mg / kg / día (17 y 351 veces más alto que la exposición humana al nepafenac y amfenac en MROHD, respectivamente).

Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de nepafenac en la leche materna, los efectos en los lactantes o la producción de leche. Nepafenac se transfiere a la leche de ratas lactantes después de la administración oral con una relación leche / plasma de $<0,6$. No se sabe si los niveles mensurables de nepafenac estarían presentes en la leche materna después de la administración ocular tópica.

Se deben considerar los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna junto con la necesidad clínica de la madre de ILEVRO® y cualquier efecto adverso potencial en el niño

amamantado de ILEVRO®.

Excipientes especiales

- La suspensión de gotas para los ojos de ILEVRO® contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y posiblemente decolorar las lentes de contacto blandas. Los lentes de contacto deben quitarse antes de la administración de ILEVRO®, suspender y reinsertarse al menos 15 minutos después.
- Se ha informado que el cloruro de benzalconio causa queratopatía puntiforme y / o queratopatía ulcerativa tóxica. Se requiere una vigilancia estrecha con un uso frecuente y / o prolongado.

REACCIONES ADVERSAS:

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas de los ensayos clínicos (tabla 1) se enumeran según la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se clasifican por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Además, la categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa 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 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas a medicamentos en ensayos clínicos

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	<i>Raro: mareos, dolor de cabeza</i>
Trastornos oculares	Poco frecuentes: <i>queratitis, queratitis punteada, defecto del epitelio corneal, conjuntivitis alérgica, dolor de ojo, sensación de cuerpo extraño en el ojo, formación de costra en el margen del párpado.</i> Raro: <i>visión borrosa, fotofobia, ojo seco, blefaritis, irritación ocular, prurito ocular, secreción ocular, lagrimeo aumentado.</i>
Trastornos del sistema inmunitario	<i>Raro: hipersensibilidad</i>
Trastornos gastrointestinales	<i>Raro: náuseas</i>
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	<i>Raro: dermatitis alérgica</i>

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

Las siguientes reacciones adversas se han derivado de la experiencia posterior a la comercialización con ILEVRO® 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 se enumeran según las clases de órganos del sistema en MedDRA. Dentro de cada grupo de

clase de órgano y sistema, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas a medicamentos de informes espontáneos y literatura (frecuencia no conocida)

Clasificación por órgano y sistema	Reacciones adversas
Trastornos oculares	perforación corneal, queratitis ulcerativa, adelgazamiento corneal, opacidad corneal, cicatriz corneal, problemas de cicatrización (corneal), agudeza visual reducida, inflamación ocular, hiperemia ocular.
Trastornos gastrointestinales	vómitos
Investigaciones	aumento en la presión arterial

SOBREDOSIFICACIÓN:

No es probable que ocurran efectos tóxicos en caso de sobredosis con la administración ocular, ni tampoco en el evento de ingestión oral accidental.

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 a temperatura ambiente entre 2° y 25°C. Proteger de la luz.

Desechar cuatro semanas después de la primera apertura del envase

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

PRESENTACIONES:

ILEVRO® suspensión oftálmica estéril se presenta en estuche con frasco gotero DROP- TAINER® con 3 mL y 1,7 mL.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 57.358

® *Marca registrada*

Elaborado en:

ALCON LABORATORIES INC.

Forth Worth, Texas, 76134 – Estados Unidos.

o

8

Alcon-Couvreur
Rijksweg 14, B-2870 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

CDS: 19 Nov 2020

Tracking Number: N/A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-07023866- NOVARTIS - prospectos - Certificado N57.358

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 21:06:16 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.07 21:06:18 -03:00

ILEVRO®
NEPAFENAC 0,3%

Suspensión oftálmica Estéril

Venta bajo receta

Industria Estadounidense/Belga

Fórmula

Cada mL de ILEVRO® suspensión oftálmica contiene:

Nepafenac 3 mg.

Excipientes: Cloruro de sodio 4,0mg; Propilenglicol 5,0mg; Cloruro de benzalconio 0,05mg; Carboximetil celulosa sódica 0,6mg; Ácido bórico 5,0mg; Edetato disódico 0,1mg; Goma guar 2,0mg; Hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajuste de pH; Carbomer 974 P 4,0mg; Agua purificada c.s.p. 1mL.

Posología

Según prescripción médica.

Para uso tópico ocular únicamente.

Agitar bien antes de usar.

Condiciones de conservación y almacenamiento

Conservar a temperatura ambiente entre 2° y 25°C. Proteger de la luz.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el ministerio de Salud – Certificado N° 57.358

®Marca Registrada

Presentación

ILEVRO® suspensión oftálmica estéril se presenta en estuche con frasco gotero DROP- TAINER® con 3 mL y 1,7 mL.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños.

Elaborado en: ALCON LABORATORIES INC. Forth Worth, Texas, 76134 – Estados Unidos.

o

Alcon-Couvreur Rijksweg 14, B-2870 Puurs – Bélgica.

Novartis Argentina S.A.

Ramallo 1851- (C1429DUC) - Buenos Aires, Argentina

Página 64 de 101

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

Fecha de elaboración:

Lote N°:

Fecha de Vencimiento:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-07023866- NOVARTIS - Rotulos - Certificado N57.358.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2021.06.07 21:05:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2021.06.07 21:05:46 -03:00