



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN Nº **6913**

BUENOS AIRES, **27 AGO 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018765-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto BETAGAN LIQUIFILM / LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO 5,0 mg/ml, LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO 2,5 mg/ml, autorizado por el Certificado N° 38.853.

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.

Que a fojas 132 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto

N° 1.490/92 y 1886/14.



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

DISPOSICIÓN N° **6913**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 46 a 78 y 99 a 131, desglosando de fojas 46 a 56 y 99 a 109, para la Especialidad Medicinal denominada BETAGAN LIQUIFILM / LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO, forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL, LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO 5,0 mg/ml, LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO 2,5 mg/ml, propiedad de la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 38.853 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

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

Expediente N° 1-0047-0000-018765-13-4

DISPOSICIÓN N°

6913

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

Rg. ✓ MA

44

6913

27 AGO 2015



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

PROYECTO DE PROSPECTO

**BETAGAN® LIQUIFILM®
LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO 0,50 %**

Solución Oftálmica Estéril

Venta bajo receta

Industria Brasileira

Composición:

Cada ml de solución contiene:

Levobunolol clorhidrato	5,0 mg
Cloruro de benzalconio	0,04 mg
Edetato disódico	0,127 mg
Alcohol polivinílico (Liquifilm)	14,00 mg
Cloruro de sodio	4,90 mg
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	3,86 mg
Fosfato de potasio monobásico	0,76 mg
Metabisulfito de sodio	2,0 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar	pH
Agua purificada c.s.p.	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente betabloqueante para uso tópico oftalmológico.
(ATC S01E D03)

INDICACIONES

Betagan Liquifilm® está indicado para controlar la presión intraocular en glaucoma crónico de ángulo abierto e hipertensión ocular.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Levobunolol es un agente bloqueante beta-adrenérgico no cardiosselectivo, equipotente para receptores beta-1 y beta-2. No posee actividad anestésica (estabilizadora de membranas) local o simpaticomimética intrínseca significativas.

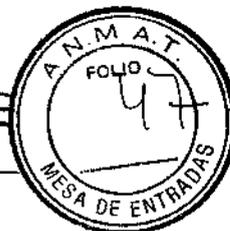
Debido a la afinidad de levobunolol por los receptores beta-1, existe la posibilidad teórica de un efecto inotrópico negativo. El mecanismo primario de la acción

Handwritten signature

Handwritten signature
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8912

0313
6913

45



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

hipotensora ocular del clorhidrato de levobunolol probablemente sea una reducción en la producción de humor acuoso.

Hay poco efecto sobre el tamaño o acomodación pupilar.

El inicio de acción con una gota de levobunolol se puede detectar dentro de la hora posterior al tratamiento observándose el efecto máximo entre las 2 y 6 horas. Se puede mantener una reducción significativa de la PIO hasta 24 horas después de una dosis única. En dos estudios separados con control (uno de tres meses y uno de hasta 15 meses de duración) el levobunolol 0,25% dos veces por día controló la PIO de aproximadamente 65% y 70% de los sujetos. La reducción media general desde la línea de base fue 5,44 mmHg y 5,1 mmHg respectivamente. En un estudio de etiqueta abierta, levobunolol 0,25% una vez al día controló la PIO de 72% de los sujetos logrando una reducción media general de 5,9 mmHg. A la concentración de la prueba, el clorhidrato de levobunolol, aplicado en forma tópica, redujo el latido cardíaco y la presión sanguínea en algunos pacientes.

En un estudio clínico con control, la reducción promedio de la PIO fue significativamente mayor (más de 2 mmHg) con 0,25% y 0,5% de levobunolol dos veces por día que con betaxolol 0,5% dos veces por día. En un estudio de cuatro años, doble ciego, paralelo, multicéntrico con 391 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, se comparó el clorhidrato de levobunolol 0,5% con timolol 0,5% o levobunolol 1%. Al final de los 4 años la PIO estaba bien controlada en más de 70% de los sujetos tratados con levobunolol o timolol. La reducción media general de la PIO desde la línea de base fue similar para todos los grupos: 7,1 mmHg en el grupo de levobunolol 0,5%, 7,2 en el grupo de levobunolol 1%, y 7,0 en el grupo de timolol. No se observaron efectos significativos sobre el tamaño pupilar, producción de lágrimas o sensibilidad corneal. El clorhidrato de levobunolol y el timolol redujeron el latido cardíaco y la presión sanguínea en algunos pacientes. Los resultados del estudio de 4 años indicaron que el clorhidrato de levobunolol era similar al timolol en cuanto a eficacia y seguridad en el largo plazo. En 3 estudios clínicos separados con control, cada uno de 3 meses de duración, una única aplicación diaria de levobunolol controló la PIO de 72, 89 y 78% de los sujetos respectivamente, logrando una reducción media general de 6,0 mmHg. Se administró clorhidrato de levobunolol 0,5% o vehículo a los sujetos una hora antes de capsulotomía unilateral con Nd:YAG láser. Se observó PIO elevada (picos de PIO de 10 mmHg) en hasta 38% de los pacientes del grupo de vehículo, y ninguna en el grupo de levobunolol. La PIO media aumentó hasta 6 mmHg en el grupo de vehículo, en tanto que disminuyó hasta 3 mmHg en el grupo de levobunolol.

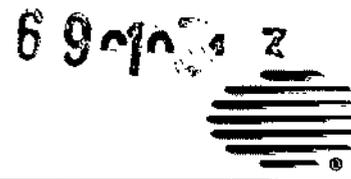
En el segundo estudio, los sujetos recibieron levobunolol 0.5% tópico o vehículo inmediatamente después de la extracción de catarata extracapsular unilateral (ECCE). Se observó elevación de PIO (picos de 10 mmHg) en hasta 40% en el grupo de vehículo y 19% en el grupo de levobunolol. La PIO media aumentó hasta 2 mmHg en el grupo de levobunolol.

El tercer estudio evaluó a sujetos tratados tópicamente con 2 gotas de levobunolol 0.5%, betaxolol, timolol 0.5% o placebo inmediatamente después de ECCE.

MA

GRACIELA MOSTEIRÍN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8912

46



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Se observó elevación de la PIO (picos de 10 mmHg) en hasta 30% del grupo de betaxolol, 25% en los grupos de vehículo y timolol y 5% en el grupo de levobunolol. La PIO media aumentó significativamente desde la línea de base hasta 4 -7 horas después de la cirugía en el grupo de placebo (5,35 mmHg), betaxolol (6,73 mmHg) y 3,83 mmHg en el grupo de timolol. Hubo una reducción media (0,43 mmHg) de la PIO en el grupo de levobunolol.

Farmacocinética clínica

El inicio de acción de 1 gota de levobunolol se puede detectar una hora después de la instilación, observándose el efecto máximo entre 2 y 6 horas post dosis. La vida media del levobunolol oral y de su metabolito activo dihidro levobunolol es de entre 6 y 7 horas. No están disponibles los datos farmacocinéticos de tejido ocular humano; sin embargo, se espera que las propiedades farmacocinéticas oculares de levobunolol en humanos sean similares a las de ratas y conejos.

Después de una dosis única tópica de levobunolol 0.5% ó 1% en ambos ojos en voluntarios normales, las concentraciones plasmáticas de levobunolol 1 hora después de la dosis fueron $0,2 \pm 0,4$ y $0,4 \pm 0,3$ ng/ml para la dosis de 0,5 y 1%, respectivamente (N = 6/dosis, media \pm SD). Después de 2 dosis por día durante 6,5 días, las concentraciones en plasma de levobunolol una hora después fueron $0,3 \pm 0,4$ y $0,6 \pm 0,5$ ng/ml para las mismas dos dosis, respectivamente (N = 6/dosis, media \pm SD). La concentración plasmática individual más elevada fue 1,2 ng/ml, y correspondió a la dosis de 1%.

POSOLOGÍA Y VIA DE ADMINISTRACION

Adultos (incluyendo personas ańosas): la dosis usual es 1 gota instilada en el/los ojo(s) afectado(s) una o dos veces por día.

Para reducir la PIO elevada asociada con cirugía ocular, la dosis típica es 1 gota inmediatamente antes del procedimiento o 1 a 2 gotas inmediatamente después del mismo. La dosificación puede continuar una o dos veces por día cuando persiste la amenaza de PIO elevada.

Al igual que con cualquier gota ocular, para reducir la posible absorción a nivel sistémico, se recomienda que se comprima el saco lagrimal en el canto interno (oclusión del punto lagrimal) durante 1 minuto inmediatamente después de la instilación de cada gota.

SOBREDOSIS

No existen datos disponibles con relación a la sobredosificación en humanos, lo cual es improbable que ocurra por la vía ocular. Si se produce una sobredosificación ocular

MA

N

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. B912

69 13



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

accidental, enjuagar el/los ojo/s con agua o solución salina normal. Si se ingiere accidentalmente, puede requerirse una acción para evitar la absorción posterior (lavado gástrico). Los síntomas y signos más comunes que pueden esperarse con una sobredosificación de un agente bloqueante beta adrenérgico sistémico son bradicardia sintomática, hipotensión, broncoespasmo y falla cardíaca aguda. Si ocurrieran estos síntomas, discontinuar la terapia con **Betagan Liquifilm®** e iniciar una terapia de soporte adecuada.

Se deberá instituir terapia por sobredosis de un agente beta-adrenérgico, como administración endovenosa de sulfato de atropina 0,25 a 2 mg para inducir bloqueo vagal.

Puede ser necesaria terapia convencional para hipotensión, broncoespasmo, bloqueo de corazón e insuficiencia cardíaca.

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

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad reactiva de la vía aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva crónica y grave; bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo nodal seno-auricular); bloqueo auriculo-ventricular de segundo y tercer grado no controlado con marcapasos; insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico.

Está contraindicado también en individuos hipersensibles a cualquiera de sus componentes.

ADVERTENCIAS

Como en el caso de otras drogas oftálmicas aplicadas tópicamente, **Betagan Liquifilm®** puede ser absorbido sistémicamente. Las mismas reacciones adversas observadas con la administración sistémica de agentes bloqueantes beta-adrenérgicos pueden producirse con la administración tópica.

Se han reportado reacciones respiratoria y cardiaca incluyendo, raramente, muerte por broncoespasmo asociado con insuficiencia cardíaca.

PM

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

48



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Trastornos cardíacos:

Se debe usar con cautela **Betagan Liquifilm®** en pacientes con enfermedad cardiovascular (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión. Se deberá observar a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares graves para detectar signos de deterioro de las enfermedades. Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los beta bloqueantes se deberán administrar con cautela a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares:

Los pacientes con perturbaciones/ trastornos circulatorios periféricos graves (es decir fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con cautela.

Enfermedad pulmonar obstructiva:

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada en general no deberán recibir beta bloqueantes, incluyendo levobunolol; sin embargo, si se considera necesaria su administración en dichos pacientes, se deberá proceder con cautela.

Anafilaxis:

Cuando reciben beta bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacciones anafilácticas serias a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a repetidas provocaciones accidentales, diagnósticas o terapéuticas a dichos alérgenos. Tales pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina usadas para tratar reacciones anafilácticas.

Diabetes Mellitus:

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) que están recibiendo insulina o hipoglicemiantes orales. Los agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo:

Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo taquicardia).

Cuadros corneales:

Los beta bloqueantes oftálmicos pueden inducir ojo seco. Los pacientes con cuadros corneales se deben tratar con cautela.

Mh
n

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8912

6913

49



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Desprendimiento de coroides:

Se ha reportado desprendimiento coroidal después de procedimientos filtrantes, con la administración de terapia supresora de humor acuoso (por ejemplo Timolol).

Otros agentes beta bloqueantes:

Se deberá ser cauto al usar concomitantemente con agentes sistémicos de bloqueo beta-adrenérgico debido al potencial de efectos aditivos sobre el beta bloqueo sistémico. La respuesta de estos pacientes se deberá monitorear cuidadosamente. No se recomienda usar dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos.

Anestesia quirúrgica:

Levobunolol puede afectar la taquicardia compensatoria y aumentar el riesgo de hipotensión cuando se usa en conjunción con anestesia. Se deberá informar al anestesista si el paciente está usando **Betagan Liquifilm®**.

El conservante de **Betagan Liquifilm®**, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas.

Se deberá instruir a los pacientes que usen lentes de contacto blandas (hidrofilicas) que las retiren antes de la administración del fármaco y que esperen al menos 15 minutos después de instilar **Betagan Liquifilm®** para reinsertarlas.

Este producto contiene metabisulfito de sodio, que puede causar reacciones de tipo alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y riesgo de vida o episodios asmáticos menos severos en gente susceptible.

Se desconoce la prevalencia total de sensibilidad a sulfito en la población general y probablemente sea baja. La sensibilidad a sulfito se ve más frecuentemente en pacientes asmáticos.

Embarazo:

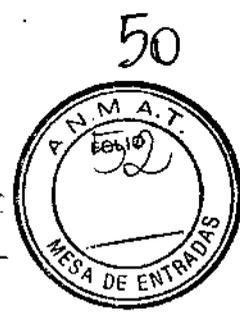
Categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas.

No se deberá usar **Betagan Liquifilm®** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Los estudios epidemiológicos no han revelado malformaciones pero muestran riesgo de retardo de crecimiento intrauterino cuando se administran beta bloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de beta bloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado beta bloqueantes hasta el parto. Si se administra **Betagan Liquifilm®** hasta el parto, se deberá monitorear cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida. Estudios con levobunolol en animales han mostrado

69 1 3



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

toxicidad reproductiva en dosis significativamente más altas que las que se usarían en la práctica clínica.

Lactancia:

Si se considera necesario el tratamiento con levobunolol durante la lactancia para beneficio de la madre, se deberá considerar la interrupción de la lactancia.

Uso en pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Betagan Liquifilm®** en niños.

Uso en pacientes geriátricos:

No se han observado diferencias generales en seguridad o efectividad entre pacientes añosos y más jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:

Betagan Liquifilm® puede provocar visión borrosa transitoria, fatiga, y/o somnolencia que puede afectar la capacidad de conducir u operar maquinaria. El paciente deberá esperar a que hayan desaparecido los síntomas antes de conducir o usar maquinaria.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos sobre interacción de fármacos con levobunolol.

Los pacientes que reciben agentes bloqueadores beta- adrenérgicos sistémicos y **Betagan Liquifilm®** se deberán monitorear por potenciales efectos aditivos de beta bloqueo, tanto sistémico como sobre la presión intraocular.

Existe el potencial de efectos aditivos que resulten en hipotensión, y/o marcada bradicardia cuando se administran gotas oculares con levobunolol concomitantemente con bloqueantes orales de canales de calcio, agentes beta bloqueantes, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos. Si bien el levobunolol tiene poco efecto sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente se ha reportado midriasis cuando se lo ha usado con agentes midriáticos como adrenalina. Los beta bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los agentes anti diabéticos. Los beta bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia.

El uso concomitante de un beta bloqueante con anestesia puede atenuar la taquicardia compensatoria y aumentar el riesgo de hipotensión. Por ende se deberá informar al anestesista si el paciente está recibiendo **Betagan Liquifilm®**.

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
 Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
 Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
 Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad:

El potencial carcinogénico de levobunolol se evaluó en 2 estudios de toxicidad de 2 años en ratas. Con la administración oral de levobunolol (0.5, 2, 5, 30 y 180 mg/kg/día) no hubo diferencias notorias entre los grupos de tratamiento ni en la frecuencia ni en los tipos de tumores observados.

Tampoco hubo diferencia significativa en el porcentaje total de tumores entre los grupos de ratones tratados con levobunolol oral (12, 50 o 200 mg/kg/día) durante 80 semanas. Sin embargo fue notorio que aparecieron 4 leiomiomas uterinos entre los 50 ratones hembra en el grupo de dosis alta, en tanto que sólo un tumor de ese tipo se observó entre las 100 hembras del grupo de control y ninguno en los grupos de dosis media y baja. No se conoce el desarrollo de leiomiomas como resultado del tratamiento con sustancias carcinogénicas. Más aún, la degeneración a leiomiomasarcoma es extremadamente rara.

Los resultados de los estudios de 2 años en ratas y el estudio de 80 semanas en ratones aportaron poca evidencia de riesgo carcinogénico para el levobunolol.

El levobunolol no parece tener propiedades mutagénicas según lo indican los resultados negativos en varias de las pruebas in vitro para mutaciones genéticas.

Estudios de fertilidad:

Cuando se administró levobunolol oral a ratas macho y hembra antes y después del apareamiento, niveles de 25 mg/kg/día durante hasta 182 días no tuvieron efectos adversos sobre el desempeño reproductivo ni efectos lesivos en la progenie.

También se hicieron pruebas con bunolol racémico por su efecto sobre la fertilidad y reproducción. Con administración intra peritoneal a ratones, el bunolol racémico (10 mg/kg/día durante 6 semanas) no tuvo efecto sobre la espermatogénesis en machos, y todas las crías de hembras fueron normales.

REACCIONES ADVERSAS

Categorías de frecuencia: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

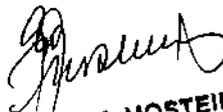
Experiencia en estudios clínicos

Trastornos oculares

Muy común: irritación ocular, dolor ocular.

Común: Blefaritis, Conjuntivitis.

MA


 GRACIELA MOSTEIRIN
 DIRECTORA TÉCNICA
 Farmacéutica M.N. 8912

0010

52



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Experiencia post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post comercialización de **Betagan Liquifilm®** en la práctica clínica. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente y se desconoce el tamaño de la población, no siempre resulta posible calcular confiablemente su frecuencia.

Trastornos oculares

Hiperemia conjuntival/ocular, conjuntivitis alérgica, disminución de reflejo corneal, secreción ocular, edema ocular/palpebral, prurito ocular/palpebral, iridociclitis, queratitis, aumento de lagrimeo, queratitis punctata, visión borrosa.

Trastornos generales y cuadros en el sitio de administración

Edema facial, fatiga/astenia.

Trastornos del sistema nervioso

Confusión, mareo, cefalea, insomnio, letargo, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos

Depresión.

Trastornos cardíacos

Bloqueo auriculoventricular, bradicardia, palpitaciones, síncope.

Trastornos vasculares

Hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos

Asma, disnea, molestia nasal, irritación de la garganta.

Trastornos gastrointestinales

Náusea.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

Dermatitis de contacto (incluyendo dermatitis de contacto alérgica), eritema palpebral, eczema palpebral, queratosis liquenoide, prurito, erupción, exfoliación de la piel, urticaria.

Reacciones adversas a fármacos – Otros beta-bloqueantes oftálmicos.

Se han observado reacciones adversas adicionales con otros beta bloqueantes oftálmicos y pueden potencialmente aparecer con **Betagan Liquifilm®**:

Handwritten initials 'MA' and a checkmark.

Handwritten signature of Graciela Mosteirín.
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8912

6913

53



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

Trastornos oculares

Desprendimiento coroidal después de cirugía filtrante, erosión corneal, sensibilidad corneal reducida, diplopía, ojo seco, ptosis.

Trastornos del sistema inmune

Anafilaxis, reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema.

Trastornos metabólicos y de nutrición

Hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Insomnio, pérdida de memoria, nerviosismo, pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia.

Trastornos Cardíacos

Arritmia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva, edema.

Trastornos vasculares

Manos y pies fríos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo, tos, insuficiencia respiratoria (predominantemente en pacientes con cuadro broncoespástico preexistente), falta de aliento.

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal alto, diarrea, disgeusia, boca seca, dispepsia, vómitos.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo

Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artropatía, mialgia.

Trastornos del sistema reproductivo y mamas

Reducción de la libido, disfunción sexual.

Trastornos generales y cuadros en el sitio de administración

Sed.

69131

54



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

PRESENTACION

Betagan Liquifilm® se presenta en frascos-goteros plásticos de 5 y 10 ml.

Protéjase de la exposición a la luz y calor excesivos.
Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires.
Directora Técnica: Graciela Mosteirín - Farmacéutica

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 38.853

Fecha de última revisión del prospecto:

M


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8912

R



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

PROYECTO DE PROSPECTO

BETAGAN® LIQUIFILM®
LEVOBUNOLOL CLORHIDRATO 0,25 %

Solución Oftálmica Estéril

Venta bajo receta

Industria Brasileira

Composición:

Cada ml de solución contiene:

Levobunolol clorhidrato	2,50 mg
Cloruro de benzalconio	0,04 mg
Edetato disódico	0,127 mg
Alcohol polivinílico (Liquifilm)	14,00 mg
Cloruro de sodio	6,0 mg
Fosfato de sodio dibásico heptahidratado	3,86 mg
Fosfato de potasio monobásico	0,76 mg
Metabisulfito de sodio	1,0 mg
Hidróxido de sodio o ácido clorhídrico c.s.p. ajustar	pH
Agua purificada c.s.p.	1 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente betabloqueante para uso tópico oftalmológico.
(ATC S01E D03)

INDICACIONES

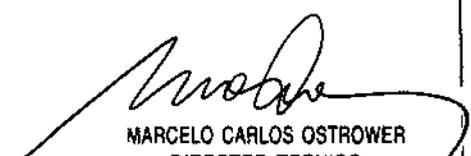
Betagan Liquifilm® está indicado para controlar la presión intraocular en glaucoma crónico de ángulo abierto e hipertensión ocular.

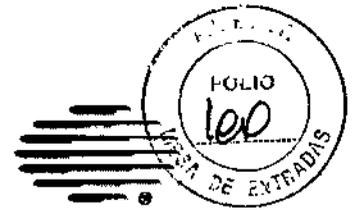
CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Levobunolol es un agente bloqueante beta-adrenérgico no cardiosselectivo, equipotente para receptores beta-1 y beta-2. No posee actividad anestésica (estabilizadora de membranas) local o simpaticomimética intrínseca significativas.

Debido a la afinidad de levobunolol por los receptores beta-1, existe la posibilidad teórica de un efecto inotrópico negativo. El mecanismo primario de la acción

M


MARCELO CARLOS OSTROWER
DIRECTOR TECNICO
Farmacéutico M.N. 14225



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

hipotensora ocular del clorhidrato de levobunolol probablemente sea una reducción en la producción de humor acuoso.

Hay poco efecto sobre el tamaño o acomodación pupilar.

El inicio de acción con una gota de levobunolol se puede detectar dentro de la hora posterior al tratamiento observándose el efecto máximo entre las 2 y 6 horas. Se puede mantener una reducción significativa de la PIO hasta 24 horas después de una dosis única. En dos estudios separados con control (uno de tres meses y uno de hasta 15 meses de duración) el levobunolol 0,25% dos veces por día controló la PIO de aproximadamente 65% y 70% de los sujetos. La reducción media general desde la línea de base fue 5,44 mmHg y 5,1 mmHg respectivamente. En un estudio de etiqueta abierta, levobunolol 0,25% una vez al día controló la PIO de 72% de los sujetos logrando una reducción media general de 5,9 mmHg. A la concentración de la prueba, el clorhidrato de levobunolol, aplicado en forma tópica, redujo el latido cardíaco y la presión sanguínea en algunos pacientes.

En un estudio clínico con control, la reducción promedio de la PIO fue significativamente mayor (más de 2 mmHg) con 0,25% y 0,5% de levobunolol dos veces por día que con betaxolol 0,5% dos veces por día. En un estudio de cuatro años, doble ciego, paralelo, multicéntrico con 391 pacientes con glaucoma de ángulo abierto o hipertensión ocular, se comparó el clorhidrato de levobunolol 0,5% con timolol 0,5% o levobunolol 1%. Al final de los 4 años la PIO estaba bien controlada en más de 70% de los sujetos tratados con levobunolol o timolol. La reducción media general de la PIO desde la línea de base fue similar para todos los grupos: 7,1 mmHg en el grupo de levobunolol 0,5%, 7,2 en el grupo de levobunolol 1%, y 7,0 en el grupo de timolol. No se observaron efectos significativos sobre el tamaño pupilar, producción de lágrimas o sensibilidad corneal. El clorhidrato de levobunolol y el timolol redujeron el latido cardíaco y la presión sanguínea en algunos pacientes. Los resultados del estudio de 4 años indicaron que el clorhidrato de levobunolol era similar al timolol en cuanto a eficacia y seguridad en el largo plazo. En 3 estudios clínicos separados con control, cada uno de 3 meses de duración, una única aplicación diaria de levobunolol controló la PIO de 72, 89 y 78% de los sujetos respectivamente, logrando una reducción media general de 6,0 mmHg. Se administró clorhidrato de levobunolol 0,5% o vehículo a los sujetos una hora antes de capsulotomía unilateral con Nd:YAG láser. Se observó PIO elevada (picos de PIO de 10 mmHg) en hasta 38% de los pacientes del grupo de vehículo, y ninguna en el grupo de levobunolol. La PIO media aumentó hasta 6 mmHg en el grupo de vehículo, en tanto que disminuyó hasta 3 mmHg en el grupo de levobunolol.

En el segundo estudio, los sujetos recibieron levobunolol 0.5% tópico o vehículo inmediatamente después de la extracción de catarata extracapsular unilateral (ECCE). Se observó elevación de PIO (picos de 10 mmHg) en hasta 40% en el grupo de vehículo y 19% en el grupo de levobunolol. La PIO media aumentó hasta 2 mmHg en el grupo de levobunolol.

El tercer estudio evaluó a sujetos tratados tópicamente con 2 gotas de levobunolol 0.5%, betaxolol, timolol 0.5% o placebo inmediatamente después de ECCE.

M

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



6915

Se observó elevación de la PIO (picos de 10 mmHg) en hasta 30% del grupo de betaxolol, 25% en los grupos de vehículo y timolol y 5% en el grupo de levobunolol. La PIO media aumentó significativamente desde la línea de base hasta 4 -7 horas después de la cirugía en el grupo de placebo (5,35 mmHg), betaxolol (6,73 mmHg) y 3,83 mmHg en el grupo de timolol. Hubo una reducción media (0,43 mmHg) de la PIO en el grupo de levobunolol.

Farmacocinética clínica

El inicio de acción de 1 gota de levobunolol se puede detectar una hora después de la instilación, observándose el efecto máximo entre 2 y 6 horas post dosis. La vida media del levobunolol oral y de su metabolito activo dihidro levobunolol es de entre 6 y 7 horas. No están disponibles los datos farmacocinéticos de tejido ocular humano; sin embargo, se espera que las propiedades farmacocinéticas oculares de levobunolol en humanos sean similares a las de ratas y conejos.

Después de una dosis única tópica de levobunolol 0.5% ó 1% en ambos ojos en voluntarios normales, las concentraciones plasmáticas de levobunolol 1 hora después de la dosis fueron $0,2 \pm 0,4$ y $0,4 \pm 0,3$ ng/ml para la dosis de 0,5 y 1%, respectivamente (N = 6/dosis, media \pm SD). Después de 2 dosis por día durante 6,5 días, las concentraciones en plasma de levobunolol una hora después fueron $0,3 \pm 0,4$ y $0,6 \pm 0,5$ ng/ml para las mismas dos dosis, respectivamente (N = 6/dosis, media \pm SD). La concentración plasmática individual más elevada fue 1,2 ng/ml, y correspondió a la dosis de 1%.

POSOLOGÍA Y VIA DE ADMINISTRACION

Adultos (incluyendo personas añosas): la dosis usual es 1 gota instilada en el/los ojo(s) afectado(s) una o dos veces por día.

Para reducir la PIO elevada asociada con cirugía ocular, la dosis típica es 1 gota inmediatamente antes del procedimiento o 1 a 2 gotas inmediatamente después del mismo. La dosificación puede continuar una o dos veces por día cuando persiste la amenaza de PIO elevada.

Al igual que con cualquier gota ocular, para reducir la posible absorción a nivel sistémico, se recomienda que se comprima el saco lagrimal en el canto interno (oclusión del punto lagrimal) durante 1 minuto inmediatamente después de la instilación de cada gota.

SOBREDOSIS

No existen datos disponibles con relación a la sobredosificación en humanos, lo cual es improbable que ocurra por la vía ocular. Si se produce una sobredosificación ocular

MW



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

69 1 3

accidental, enjuagar el/los ojo/s con agua o solución salina normal. Si se ingiere accidentalmente, puede requerirse una acción para evitar la absorción posterior (lavado gástrico). Los síntomas y signos más comunes que pueden esperarse con una sobredosificación de un agente bloqueante beta adrenérgico sistémico son bradicardia sintomática, hipotensión, broncoespasmo y falla cardíaca aguda. Si ocurrieran estos síntomas, discontinuar la terapia con **Betagan Liquifilm®** e iniciar una terapia de soporte adecuada.

Se deberá instituir terapia por sobredosis de un agente beta-adrenérgico, como administración endovenosa de sulfato de atropina 0,25 a 2 mg para inducir bloqueo vagal.

Puede ser necesaria terapia convencional para hipotensión, broncoespasmo, bloqueo de corazón e insuficiencia cardíaca.

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

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.
Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648.

CONTRAINDICACIONES

Enfermedad reactiva de la vía aérea, incluyendo asma bronquial o antecedentes de asma bronquial; enfermedad pulmonar obstructiva crónica y grave; bradicardia sinusal, síndrome del seno enfermo (incluyendo bloqueo nodal seno-auricular); bloqueo auriculo-ventricular de segundo y tercer grado no controlado con marcapasos; insuficiencia cardíaca manifiesta; shock cardiogénico.

Está contraindicado también en individuos hipersensibles a cualquiera de sus componentes.

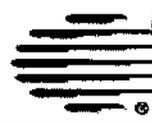
ADVERTENCIAS

Como en el caso de otras drogas oftálmicas aplicadas tópicamente, **Betagan Liquifilm®** puede ser absorbido sistémicamente. Las mismas reacciones adversas observadas con la administración sistémica de agentes bloqueantes beta-adrenérgicos pueden producirse con la administración tópica.

Se han reportado reacciones respiratoria y cardíaca incluyendo, raramente, muerte por broncoespasmo asociado con insuficiencia cardíaca.

MA

MARCELO CARLOS OSTROWER
DIRECTOR TECNICO
Farmacéutico M.N. 14225



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

6913

Trastornos cardíacos:

Se debe usar con cautela **Betagan Liquifilm®** en pacientes con enfermedad cardiovascular (por ejemplo enfermedad coronaria, angina de Prinzmetal e insuficiencia cardíaca) e hipotensión. Se deberá observar a los pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares graves para detectar signos de deterioro de las enfermedades. Debido a su efecto negativo sobre el tiempo de conducción, los beta bloqueantes se deberán administrar con cautela a pacientes con bloqueo cardíaco de primer grado.

Trastornos vasculares:

Los pacientes con perturbaciones/ trastornos circulatorios periféricos graves (es decir fenómeno de Raynaud) deben ser tratados con cautela.

Enfermedad pulmonar obstructiva:

Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica leve/moderada en general no deberán recibir beta bloqueantes, incluyendo levobunolol; sin embargo, si se considera necesaria su administración en dichos pacientes, se deberá proceder con cautela.

Anafilaxis:

Cuando reciben beta bloqueantes, los pacientes con antecedentes de atopía o de reacciones anafilácticas serias a diversos alérgenos, pueden ser más reactivos a repetidas provocaciones accidentales, diagnósticas o terapéuticas a dichos alérgenos. Tales pacientes pueden no responder a las dosis habituales de epinefrina usadas para tratar reacciones anafilácticas.

Diabetes Mellitus:

Los agentes bloqueantes beta-adrenérgicos deben administrarse con precaución en pacientes sujetos a hipoglicemia espontánea o en pacientes diabéticos (especialmente aquellos con diabetes lábil) que están recibiendo insulina o hipoglicemiantes orales. Los agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos pueden enmascarar los signos y síntomas de hipoglicemia aguda.

Hipertiroidismo:

Los agentes bloqueantes beta adrenérgicos pueden enmascarar ciertos signos clínicos del hipertiroidismo (por ejemplo taquicardia).

Cuadros corneales:

Los beta bloqueantes oftálmicos pueden inducir ojo seco. Los pacientes con cuadros corneales se deben tratar con cautela.


MARCELO CARLOS OSTROWER
DIRECTOR TECNICO
Farmacéutico M.N. 14225

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



Desprendimiento de coroides:

Se ha reportado desprendimiento coroidal después de procedimientos filtrantes, con la administración de terapia supresora de humor acuoso (por ejemplo Timolol).

Otros agentes beta bloqueantes:

Se deberá ser cauto al usar concomitantemente con agentes sistémicos de bloqueo beta-adrenérgico debido al potencial de efectos aditivos sobre el beta bloqueo sistémico. La respuesta de estos pacientes se deberá monitorear cuidadosamente. No se recomienda usar dos agentes bloqueantes beta adrenérgicos tópicos.

Anestesia quirúrgica:

Levobunolol puede afectar la taquicardia compensatoria y aumentar el riesgo de hipotensión cuando se usa en conjunción con anestesia. Se deberá informar al anestesista si el paciente está usando **Betagan Liquifilm®**.

El conservante de **Betagan Liquifilm®**, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas.

Se deberá instruir a los pacientes que usen lentes de contacto blandas (hidrofilicas) que las retiren antes de la administración del fármaco y que esperen al menos 15 minutos después de instilar **Betagan Liquifilm®** para reinsertarlas.

Este producto contiene metabisulfito de sodio, que puede causar reacciones de tipo alérgicas incluyendo síntomas anafilácticos y riesgo de vida o episodios asmáticos menos severos en gente susceptible.

Se desconoce la prevalencia total de sensibilidad a sulfito en la población general y probablemente sea baja. La sensibilidad a sulfito se ve más frecuentemente en pacientes asmáticos.

Embarazo:

Categoría C

No existen estudios adecuados y bien controlados realizados en mujeres embarazadas.

No se deberá usar **Betagan Liquifilm®** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.

Los estudios epidemiológicos no han revelado malformaciones pero muestran riesgo de retardo de crecimiento intrauterino cuando se administran beta bloqueantes por vía oral. Además, se han observado signos y síntomas de beta bloqueo (por ejemplo bradicardia, hipotensión, distrés respiratorio e hipoglucemia) en el neonato cuando se han administrado beta bloqueantes hasta el parto. Si se administra **Betagan Liquifilm®** hasta el parto, se deberá monitorear cuidadosamente al neonato durante los primeros días de vida. Estudios con levobunolol en animales han mostrado

M


MARCELO CARLOS OSTROWER
DIRECTOR TECNICO
Farmacéutico M.N. 14226

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



69 55

toxicidad reproductiva en dosis significativamente más altas que las que se usarían en la práctica clínica.

Lactancia:

Si se considera necesario el tratamiento con levobunolol durante la lactancia para beneficio de la madre, se deberá considerar la interrupción de la lactancia.

Uso en pacientes pediátricos:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de **Betagan Liquifilm®** en niños.

Uso en pacientes geriátricos:

No se han observado diferencias generales en seguridad o efectividad entre pacientes añosos y más jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:

Betagan Liquifilm® puede provocar visión borrosa transitoria, fatiga, y/o somnolencia que puede afectar la capacidad de conducir u operar maquinaria. El paciente deberá esperar a que hayan desaparecido los síntomas antes de conducir o usar maquinaria.

Interacciones:

No se han realizado estudios específicos sobre interacción de fármacos con levobunolol.

Los pacientes que reciben agentes bloqueadores beta- adrenérgicos sistémicos y **Betagan Liquifilm®** se deberán monitorear por potenciales efectos aditivos de beta bloqueo, tanto sistémico como sobre la presión intraocular.

Existe el potencial de efectos aditivos que resulten en hipotensión, y/o marcada bradicardia cuando se administran gotas oculares con levobunolol concomitantemente con bloqueantes orales de canales de calcio, agentes beta bloqueantes, antiarrítmicos (incluyendo amiodarona), glucósidos digitálicos o parasimpaticomiméticos. Si bien el levobunolol tiene poco efecto sobre el tamaño de la pupila, ocasionalmente se ha reportado midriasis cuando se lo ha usado con agentes midriáticos como adrenalina. Los beta bloqueantes pueden aumentar el efecto hipoglucémico de los agentes anti diabéticos. Los beta bloqueantes pueden enmascarar los signos y síntomas de la hipoglucemia.

El uso concomitante de un beta bloqueante con anestesia puede atenuar la taquicardia compensatoria y aumentar el riesgo de hipotensión. Por ende se deberá informar al anestesiista si el paciente está recibiendo **Betagan Liquifilm®**.

M


MARCELO CARLOS OSTROWER
DIRECTOR TECNICO
Farmacéutico M.N. 14225

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



9 13

Estudios de carcinogenicidad y mutagenicidad:

El potencial carcinogénico de levobunolol se evaluó en 2 estudios de toxicidad de 2 años en ratas. Con la administración oral de levobunolol (0,5, 2, 5, 30 y 180 mg/kg/día) no hubo diferencias notorias entre los grupos de tratamiento ni en la frecuencia ni en los tipos de tumores observados.

Tampoco hubo diferencia significativa en el porcentaje total de tumores entre los grupos de ratones tratados con levobunolol oral (12, 50 o 200 mg/kg/día) durante 80 semanas. Sin embargo fue notorio que aparecieron 4 leiomiomas uterinos entre los 50 ratones hembra en el grupo de dosis alta, en tanto que sólo un tumor de ese tipo se observó entre las 100 hembras del grupo de control y ninguno en los grupos de dosis media y baja. No se conoce el desarrollo de leiomiomas como resultado del tratamiento con sustancias carcinogénicas. Más aún, la degeneración a leiomiosarcoma es extremadamente rara.

Los resultados de los estudios de 2 años en ratas y el estudio de 80 semanas en ratones aportaron poca evidencia de riesgo carcinogénico para el levobunolol.

El levobunolol no parece tener propiedades mutagénicas según lo indican los resultados negativos en varias de las pruebas in vitro para mutaciones genéticas.

Estudios de fertilidad:

Cuando se administró levobunolol oral a ratas macho y hembra antes y después del apareamiento, niveles de 25 mg/kg/día durante hasta 182 días no tuvieron efectos adversos sobre el desempeño reproductivo ni efectos lesivos en la prole.

También se hicieron pruebas con bunolol racémico por su efecto sobre la fertilidad y reproducción. Con administración intra peritoneal a ratones, el bunolol racémico (10 mg/kg/día durante 6 semanas) no tuvo efecto sobre la espermatogénesis en machos, y todas las crías de hembras fueron normales.

REACCIONES ADVERSAS

Categorías de frecuencia: muy común ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); infrecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$), desconocida (no se puede calcular a partir de los datos disponibles)

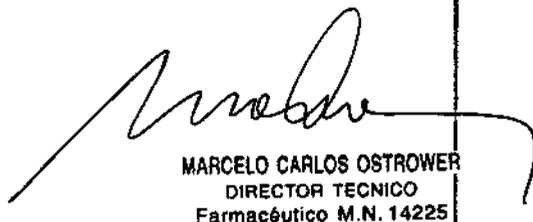
Experiencia en estudios clínicos

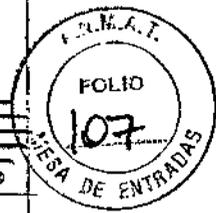
Trastornos oculares

Muy común: irritación ocular, dolor ocular.

Común: Blefaritis, Conjuntivitis.

M


MARCELO CARLOS OSTROWER
DIRECTOR TECNICO
Farmacéutico M.N. 14225



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

6913

Experiencia post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post comercialización de **Betagan Liquifilm®** en la práctica clínica. Debido a que estas reacciones se reportan voluntariamente y se desconoce el tamaño de la población, no siempre resulta posible calcular confiablemente su frecuencia.

Trastornos oculares

Hiperemia conjuntival/ocular, conjuntivitis alérgica, disminución de reflejo corneal, secreción ocular, edema ocular/palpebral, prurito ocular/palpebral, iridociclitis, queratitis, aumento de lagrimeo, queratitis punctata, visión borrosa.

Trastornos generales y cuadros en el sitio de administración

Edema facial, fatiga/astenia.

Trastornos del sistema nervioso

Confusión, mareo, cefalea, insomnio, letargo, somnolencia.

Trastornos psiquiátricos

Depresión.

Trastornos cardíacos

Bloqueo auriculoventricular, bradicardia, palpitaciones, síncope.

Trastornos vasculares

Hipotensión, fenómeno de Raynaud.

Trastornos respiratorios, torácicos, y mediastínicos

Asma, disnea, molestia nasal, irritación de la garganta.

Trastornos gastrointestinales

Náusea.

Trastornos en la piel y tejido subcutáneo

Dermatitis de contacto (incluyendo dermatitis de contacto alérgica), eritema palpebral, eczema palpebral, queratosis liquenoide, prurito, erupción, exfoliación de la piel, urticaria.

Reacciones adversas a fármacos – Otros beta-bloqueantes oftálmicos.

Se han observado reacciones adversas adicionales con otros beta bloqueantes oftálmicos y pueden potencialmente aparecer con **Betagan Liquifilm®**:

W



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

6913

Trastornos oculares

Desprendimiento coroidal después de cirugía filtrante, erosión corneal, sensibilidad corneal reducida, diplopía, ojo seco, ptosis.

Trastornos del sistema inmune

Anafilaxis, reacciones alérgicas sistémicas incluyendo angioedema.

Trastornos metabólicos y de nutrición

Hipoglucemia.

Trastornos psiquiátricos

Insomnio, pérdida de memoria, nerviosismo, pesadillas.

Trastornos del sistema nervioso

Isquemia cerebral, accidente cerebrovascular, aumento de los signos y síntomas de miastenia gravis, parestesia.

Trastornos Cardíacos

Arritmia, paro cardíaco, insuficiencia cardíaca, dolor torácico, insuficiencia cardíaca congestiva, edema.

Trastornos vasculares

Manos y pies fríos.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Broncoespasmo, tos, insuficiencia respiratoria (predominantemente en pacientes con cuadro broncoespástico preexistente), falta de aliento.

Trastornos gastrointestinales

Dolor abdominal alto, diarrea, disgeusia, boca seca, dispepsia, vómitos.

Trastornos en piel y tejido subcutáneo

Alopecia, erupción psoriasiforme o exacerbación de psoriasis.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo

Artropatía, mialgia.

Trastornos del sistema reproductivo y mamas

Reducción de la libido, disfunción sexual.

Trastornos generales y cuadros en el sitio de administración

Sed.

M

10


MARCELO CARLOS OSTROWER
DIRECTOR TECNICO
Farmacéutico M.N. 14225

6913



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

PRESENTACION

Betagan Liquifilm® se presenta en frascos-goteros plásticos de 5 y 10 ml.

Protéjase de la exposición a la luz y calor excesivos.
Manténgase fuera del alcance de los niños.

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 – Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires.
Director Técnico: Marcelo C. Ostrower - Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 38.853

Fecha de última revisión del prospecto: