

# Berlofen®

## Bromfenac 0,09%

Solución oftálmica estéril

Venta bajo receta  
INDUSTRIA ARGENTINA

### FÓRMULA

Cada 1 ml de solución oftálmica estéril contiene: Bromfenac 0,9 mg (como Bromfenac Sódico Sesquihidrato). Excipientes: ácido bórico, borato de sodio, glicerina, polivinilpirrolidona K30, cloruro de benzalconio, edetato disódico dihidrato, polisorbato 80, sulfato de sodio anhidro, hidróxido de sodio, agua purificada. **Este Medicamento es Libre de Gluten.**

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antiinflamatorio no esteroide tópico oftálmico. Código ATC: S01BC11.

### INDICACIONES

Tratamiento sintomático de las enfermedades inflamatorias del ojo externo y segmento anterior. Tratamiento de la inflamación y el dolor postquirúrgicos.

### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES

**Acción farmacológica:** el Bromfenac es un fármaco antiinflamatorio no esteroide (AINE) cuya actividad antiinflamatoria se piensa es debida a su capacidad de inhibir la biosíntesis de las prostaglandinas, especialmente la ciclooxigenasa 2 (COX-2), con menor inhibición sobre la ciclooxigenasa 1 (COX-1).

*In vitro*, el Bromfenac inhibió la síntesis de prostaglandinas en el cuerpo ciliar del iris de conejos. Las prostaglandinas han demostrado ser mediadoras de distintos tipos de inflamación ocular. En estudios realizados en ojos de animales, las prostaglandinas producen la ruptura de la barrera hemato-acuosa, vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, leucocitosis y aumento de la presión intraocular.

Asimismo, las prostaglandinas participan en la respuesta miótica producida durante la cirugía ocular al contraer el iris mediante mecanismos no colinérgicos.

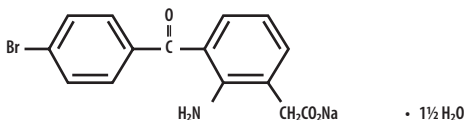
La administración de Bromfenac solución oftálmica produce una acción antiinflamatoria sobre el edema conjuntival agudo producido experimentalmente mediante carragenina y ácido araquidónico en ratas.

Bromfenac solución oftálmica inhibió casi completamente el aumento de la concentración de proteínas en el humor acuoso posterior a irradiación con láser y a perforación de la cámara anterior ocular en conejos.

Bromfenac Sódico es un polvo cristalino de color amarillo-anaranjado, inodoro, cuyo peso molecular es 383,17.

Su fórmula molecular es  $C_{15}H_{11}BrNaO_3 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ .

Estructura molecular de Bromfenac Sódico:



Bromfenac es altamente soluble en agua, soluble en metanol, ligeramente soluble en etanol anhidro y prácticamente insoluble en acetónitril y éter.

### Farmacocinética

**Absorción:** el Bromfenac atraviesa eficazmente la córnea de los pacientes con cataratas: una dosis única produjo una concentración media máxima en el humor acuoso de  $79 \pm 68$  ng/ml a los 150-180 minutos tras la administración. Las concentraciones se mantuvieron durante 12 horas en el humor acuoso con niveles medibles hasta 24 horas en los principales tejidos oculares, incluyendo la retina. Tras la administración dos veces al día del colirio de Bromfenac las concentraciones plasmáticas no fueron cuantificables.

Basado en las dosis máximas propuestas de 1 gota en cada ojo (0,09 mg) y en la información de farmacocinética de otras vías de administración, la concentración de Bromfenac a nivel sistémico se estima inferior al límite de cuantificación (50 ng/ml) en forma constante en humanos.

**Distribución:** el Bromfenac muestra una elevada unión a las proteínas plasmáticas. *In vitro*,

el 99,8% se unió a proteínas en plasma humano. No se observó ninguna unión a melanina relevante *in vitro*.

Estudios en conejos utilizando Bromfenac radiomarcado han demostrado que las concentraciones más altas tras la administración tópica se observan en la córnea, seguida por la conjuntiva y el humor acuoso. Solamente se observaron concentraciones bajas en el cristalino y el humor vítreo.

**Biotransformación:** estudios *in vitro* indican que el Bromfenac se metaboliza principalmente por el CYP2C9, que está ausente tanto en el cuerpo ciliar del iris como en la retina/coroides y el nivel de esta enzima en la córnea es menor del 1% en comparación con el nivel hepático correspondiente.

En seres humanos tratados por vía oral el compuesto precursor no modificado es el componente principal en el plasma. Se han identificado varios metabolitos conjugados y no conjugados, siendo la amida cíclica el principal metabolito en la orina.

**Excreción:** tras la administración ocular la semivida del Bromfenac en el humor acuoso es de 1,4 h lo que indica una eliminación rápida.

Tras la administración por vía oral de  $^{14}C$ -Bromfenac a voluntarios sanos, la excreción en orina fue la principal vía de excreción radiactiva: representó aproximadamente el 82% de la dosis, mientras que la excreción fecal representó aproximadamente el 13%.

**Estudios clínicos:** la eficacia clínica de Bromfenac 0,09% administrado 1 vez al día para el tratamiento de la inflamación ocular y el dolor luego de una cirugía de cataratas con implante de lente en la cámara posterior fue evaluada en 4 estudios randomizados, multicéntricos, doble ciego, con control activo o vehículo. Estos estudios fueron llevados en 134 clínicas en Estados Unidos. Los pacientes  $\geq 18$  años fueron randomizados a recibir una vez al día Bromfenac 0,09% o placebo, desde el día anterior a la cirugía (día -1), el día de la cirugía (día 0) y durante los 14 días siguientes.

El objetivo era evaluar la supresión de la inflamación ocular al día 15. Los objetivos secundarios de eficacia fueron el número de sujetos sin dolor el día 1. Al analizar la información de los 4 estudios clínicos se pudo observar que la proporción de pacientes con supresión de la inflamación ocular fue significativamente mayor en el grupo que recibió Bromfenac 0,09% que en el grupo placebo ( $p < 0.0001$ ). Fue significativamente menor la media del score SOIS en el grupo que recibió Bromfenac en los días 3,8,15 y22 ( $p < 0.0001$ ). Así mismo fue significativamente mayor la proporción de pacientes que estuvieron libres de dolor en los días 1, 3, 8 y 15 tratados con Bromfenac 0,09% que en el grupo placebo ( $p < 0.0001$ ). El 84% de los pacientes del grupo Bromfenac tuvo más de una línea de mejora en la agudeza visual, comparado con el 66.1% de los sujetos del grupo placebo ( $p < 0.0001$ ).

### POSLOGÍA/DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis recomendada de **Berlofen®** solución oftálmica es 1 gota, 1 vez por día; o según criterio médico. Para el tratamiento de la inflamación y el dolor postoperatorios, la posología es de 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s) 1 vez por día; comenzando 24 horas antes de la operación, y continuándola durante un período de 2 semanas.

Para facilitar la recordación, aplicar la gota en un mismo horario diariamente.

Ante un olvido de dosis: utilizar una dosis tan pronto como recuerde el olvido. Si está muy cerca del horario de la siguiente dosis, omitir la dosis olvidada. Continuar con la dosis programada habitual. No aplicar dosis dobles para compensar dosis olvidadas.

Ante la interrupción del tratamiento, consultar al médico.

### Instrucciones de uso:

1- Lavarse bien las manos antes de aplicar la solución oftálmica.

2- Abrir la tapa del envase. Ante el primer uso romper el precinto de seguridad.

3- Aplicar el producto en el saco conjuntival del(los) ojo(s) afectado(s).

Para la auto-administración de gotas tener en cuenta los siguientes pasos:

- Inclinar la cabeza levemente hacia atrás y mirar hacia un punto fijo en el techo.
- Con el dedo índice, presionar el párpado inferior hacia abajo con suavidad formando una bolsa, este espacio es el saco conjuntival.
- Presionar el frasco gotero para permitir que la gota caiga en la bolsa o saco conjuntival.

- Luego de aplicar la gota, cerrar los ojos suavemente sin apretarlos.
- Oprimir levemente la parte interior del ojo (por donde salen las lágrimas).
- Mantener los ojos cerrados, antes de abrirlos limpiar suavemente con un pañuelo de papel lágrimas o restos de medicamento no absorbidos.
- 4- Finalizada la aplicación colocar nuevamente la tapa en el envase.

**Prevención de la contaminación:** debe evitarse contaminar la tapa dosificadora del envase con el ojo, párpados, pestañas, zonas adyacentes, dedos u otras superficies. Evitar compartir el producto con otro usuario.

Mantener el medicamento en el envase original bien cerrado.

## CONTRAINDICACIONES

**Berlofen®** está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al Bromfenac o a cualquier otro componente de la formulación.

## ADVERTENCIAS

• Utilizar **Berlofen®** únicamente como colirio de aplicación oftálmica. No utilizar si la banda de seguridad en la tapa está ausente o dañada.

• Evitar que el gotero del frasco tome contacto con el ojo, estructuras adyacentes, dedos o cualquier otra superficie para evitar la contaminación de la solución por bacterias comunes que pueden causar infecciones oculares.

• **Reacciones alérgicas a sulfitos:** este producto contiene sulfito de sodio, que puede provocar reacciones de tipo alérgicas, incluyendo síntomas anafilácticos y episodios asmáticos en personas susceptibles. Aunque es probablemente baja, se desconoce la prevalencia de la sensibilidad al sulfito dentro de la población general. La sensibilidad al sulfito es más frecuente en personas asmáticas.

• **Potenciales reacciones de sensibilidad cruzada:** puede presentarse sensibilidad cruzada con ácido acetilsalicílico, derivados del ácido fenilacético y otros agentes antiinflamatorios no esteroides (ibuprofeno, ketoprofeno, diclofenac). Por tal razón se recomienda precaución en pacientes que hayan evidenciado previamente hipersensibilidad a estos agentes.

• **Incremento de sangrados:** con algunos antiinflamatorios no esteroides existe la posibilidad de incremento del tiempo de sangría dado que interfieren en la agregación plaquetaria. Se ha informado que los antiinflamatorios no esteroides aplicados en forma tópica oftálmica pueden aumentar la hemorragia de los tejidos oculares (incluyendo hipemas) en los casos de cirugía ocular. Se recomienda administrar Bromfenac con precaución en aquellos pacientes con tendencia a sangrados o que estén recibiendo medicaciones que prolonguen el tiempo de sangría.

• **Entorpecimiento de cicatrización:** los agentes antiinflamatorios no esteroides de uso tópico, como así también los esteroides de uso tópico, pueden retrasar o entorpecer la cicatrización. La administración concomitante de antiinflamatorios no esteroides de uso tópico y esteroides de uso tópico puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización.

• **Trastornos corneales y queratitis:** el uso tópico de antiinflamatorios no esteroides puede provocar queratitis. En pacientes susceptibles, el uso prolongado de antiinflamatorios no esteroides tópicos puede provocar disrupción epitelial, adelgazamiento de la córnea, erosión, ulceración o perforación de la córnea. En los pacientes que evidencien disrupción del epitelio corneal se deberá interrumpir inmediatamente el uso de antiinflamatorios no esteroides tópicos y se deberá evaluar el estado de la córnea. La experiencia con antiinflamatorios no esteroides tópicos indica que en aquellos pacientes con complicaciones en cirugías oculares, denervación corneal, defectos en el epitelio de la córnea, diabetes mellitus, patologías de la superficie ocular (Ej. Síndrome de Ojo Seco), artritis reumatoidea, o con diversas cirugías oculares realizadas dentro de un período breve de tiempo; puede incrementar el riesgo de padecer efectos no deseados en la córnea. Los antiinflamatorios no esteroides tópicos deberán ser administrados con precaución en este tipo de pacientes.

La experiencia con antiinflamatorios no esteroides tópicos indica que su uso por períodos superiores a 24 horas antes de la cirugía o más allá de 14 días después de la operación aumenta el riesgo de padecer y agravar efectos no deseados en la córnea.

• **Infecciones:** debido a que Bromfenac puede enmascarar una infección ocular, en caso de utilizarlo en una inflamación producida por una infección, controlar cuidadosamente al paciente y administrar el producto con precaución.

## PRECAUCIONES

• **Usuarios de lentes de contacto:** la solución oftálmica de **Berlofen®** contiene cloruro de benzalconio que puede ser absorbido por las lentes de contacto. Las lentes de contacto deben ser removidas del ojo antes de la administración de la solución, las mismas pueden ser reinsertadas al cabo de 15 minutos después de la administración de Bromfenac.

• **Administración de otros fármacos tópicos oftálmicos (como alfaagonistas, betabloqueantes, inhibidores de anhidrasa carbónica, cicloplegicos, midriáticos):** los fármacos deben ser administrados al menos con un intervalo de 5 (cinco) minutos entre uno y otro.

• Este medicamento es para uso individual y tratamiento particular. Descarte el producto un mes después de haber abierto el frasco gotero.

**Carcinogénesis • Mutagénesis • Trastornos de la fertilidad:** estudios prolongados de carcinogenicidad realizados en ratas y ratones con dosis orales hasta 0,6 mg/kg/día de Bromfenac (360 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos de 1,67 µg/kg para una

persona de 60 kg, asumiendo el 100% de absorción) y 5,0 mg/kg/día (3000 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos), no revelaron un aumento significativo en la incidencia de tumores.

En los estudios de mutagenicidad, incluyendo ensayos de mutación reversa, aberración cromosómica y análisis de micronúcleos, Bromfenac no demostró potencial mutagénico.

Bromfenac no afectó la fertilidad al ser administrado a ratas macho y hembra por vía oral en dosis hasta 0,9 mg/kg/día y 0,3 mg/kg/día respectivamente (540 y 180 veces la dosis oftálmica recomendada en humanos, respectivamente).

**Embarazo:** no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios efectuados en reproducción animal no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, **Berlofen®** sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto y debería evitarse en la última etapa del embarazo.

**Efectos teratogénicos:** los estudios sobre reproducción realizados en ratas con dosis orales hasta 0,9 mg/kg/día (540 veces la dosis oftálmica recomendada para humanos), y en conejos con dosis orales hasta 7,5 mg/kg/día (4500 veces la dosis oftálmica recomendada para humanos); no revelaron incidencia de teratogenicidad provocada por Bromfenac.

Sin embargo, 0,9 mg/kg/día en ratas provocó letalidad embrionaria, aumento en la mortalidad neonatal y reducción del crecimiento postnatal. En conejas preñadas, la administración de 7,5 mg/kg/día de Bromfenac provocó un aumento en el número de pérdidas post-implantación.

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios efectuados en reproducción animal no siempre predicen la respuesta en los seres humanos, **Berlofen®** sólo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**Efectos No-teratogénicos:** en razón de los efectos conocidos de las drogas inhibitorias de las prostaglandinas sobre el sistema cardiovascular fetal (cierra del ductus arterioso), debe evitarse el uso de Bromfenac durante la última etapa del embarazo.

**Lactancia:** no se ha establecido si Bromfenac es excretado en leche humana, se debe actuar con precaución cuando **Berlofen®** es administrado a mujeres que se encuentran amamantando.

**Uso pediátrico:** la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

**Uso geriátrico:** no se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad entre los pacientes geriátricos y otros pacientes adultos.

## REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentemente informadas post-cirugía de cataratas fueron: sensación anormal en el ojo, hiperemia conjuntival, irritación ocular (incluyendo quemazón/pinzachos), dolor ocular, prurito ocular, enrojecimiento ocular, cefalea e iritis. Estos efectos adversos fueron reportados por el 2 - 7% de los pacientes.

### Práctica Clínica (experiencia clínica post comercialización)

Los siguientes efectos adversos fueron identificados tras el uso de Bromfenac solución oftálmica desde el inicio de su comercialización. Dado que fueron reportados en forma voluntaria por un número desconocido de pacientes, no puede estimarse su frecuencia. Los efectos, seleccionados debido a su gravedad, frecuencia de reporte, posible conexión causal con el uso tópico oftálmico de Bromfenac, o a la combinación de estos factores, incluyen erosión corneal, perforación y adelgazamiento de la córnea, y disrupción epitelial (Ver Advertencias).

## SOBREDOSIFICACIÓN

No existe información disponible de sobredosificaciones en humanos. En el caso de ingestión accidental, ofrecer líquidos (agua) para beber de modo de diluir el medicamento y consultar al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

• Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: Tel.: (011) 4962-6666/2247.

• Hospital Dr. Alejandro Posadas: Tel.: (011) 4654-6648/(011) 4658-7777.

• Centro Nacional de Intoxicaciones: Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix **0800-333-3532**.

## PRESENTACIÓN

Frasco gotero conteniendo 5 ml de solución oftálmica estéril.

## CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original.

Deschear el envase al mes de abierto.

## MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.562.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica. Laboratorio Elea Phoenix S.A.,

Av. Gral. Lemos N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica

**0800-333-3532 | elea.com**

*El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes.*

Fecha última revisión: Octubre/2014

508938-00 3-vu-la



**Elea**