TOLF®

DIFLUPREDNATO 0,05%

Poen

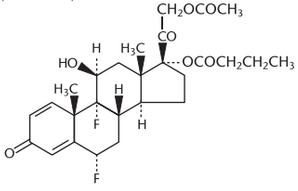
EMULSIÓN OFTÁLMICA ESTÉRIL

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:
Cada 100 ml contiene:
Difluprednato 50,00 mg
Aceite de Castor 5,00 g; Polisorbato 80 4,00 g; Acido bórico 0,10 g; Acetato de sodio trihidrato 0,01 g; Glicerina 2,00 g; Edetato disódico dihidrato 0,01 g; Sorbato de potasio 0,18 g; Acido clorhídrico 1N c.s.p. pH; Agua purificada c.s.p. 100 ml.

Acción terapéutica:
Agente antiinflamatorio corticosteroideo de uso tópico oftálmico.
Nombre químico: 6α,9-difluoro-11β, 17,21-trihidroxipregna-1,4-dieno-3,20-diona-21-acetato-17 -butirato.
Estructura química del Difluprednato:



Fórmula química: $C_{27}H_{34}F_2O_7$
Peso molecular: 508,551

Código ATC: S01BA

Indicaciones:
TOLF® (Difluprednato 0,05% emulsión oftálmica), es un corticosteroide tópico indicado para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la cirugía ocular y para el tratamiento de la uveítis anterior endógena.

Características farmacológicas:
Acción farmacológica
Los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria a una gran variedad de agentes de naturaleza mecánica, química o inmunológica. Inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, asociados con la inflamación. No se conoce el exacto mecanismo de acción de los corticosteroides utilizados a nivel oftálmico. Sin embargo, se cree que podrían actuar induciendo las proteínas inhibitorias de la Fosfolipasa A2, llamadas lipocortinas. Estas proteínas podrían controlar la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el Ácido Araquidónico. El Ácido Araquidónico es liberado por la Fosfolipasa A2 de la membrana de los fosfolípidos.
El Difluprednato es estructuralmente similar a otros corticoides.
Farmacocinética
Luego de la administración tópica oftálmica, el Difluprednato experimenta una desacetilación *in vivo* a 6α,9-difluoroprednisolona-17-butirato (DFB), un metabolito activo del Difluprednato.
Estudios de farmacocinética clínica del Difluprednato después de la instilación ocular repetida de 2 gotas de Difluprednato (0,01% ó 0,05%) cuatro veces al día, durante 7 días, mostraron que los niveles del metabolito activo DFB en sangre se encontraron por debajo del límite de cuantificación (50 ng/mL) en todos los tiempos y para todos los sujetos incluidos en el estudio, indicando que la absorción sistémica del Difluprednato después de la instilación oftálmica de TOLF® es limitada.

Posología y Modo de administración:
Cirugía ocular: Como posología orientativa se recomienda instilar una gota en el saco conjuntival del(de los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día, comenzando 24 horas después de la cirugía y continuando durante las primeras 2 semanas del postoperatorio, seguido de 2 veces al día durante la tercer semana y luego la extensión del tratamiento dependerá de la respuesta terapéutica del paciente, la cual será controlada periódicamente por el profesional.
Uveítis anterior endógena: Como posología orientativa se recomienda instilar una gota en el saco conjuntival del(de los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día, durante 14 días y luego la extensión del tratamiento dependerá de la respuesta terapéutica del paciente, la cual será controlada periódicamente por el profesional.
El producto es envasado en condiciones estériles. Se debe informar a los pacientes que deben evitar el contacto del pico gotero con cualquier otra superficie, lo que podría contaminar la emulsión.

Contraindicaciones:
Hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula o a otros corticosteroides.

Queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica), infecciones agudas de Vaccinia, Varicela y otras enfermedades virales de la córnea y conjuntiva. Infecciones micóticas-bacterianas del ojo. Infecciones fúngicas de las estructuras oculares.

Advertencias:
Aumento de la presión intraocular (PIO): El uso prolongado de corticosteroides puede producir glaucoma con daños en el nervio óptico, defectos en agudeza y en el campo visual. Si este producto se utiliza por 10 días o más, se deberá controlar la presión intraocular. Los esteroides deben ser utilizados con precaución en los casos de glaucoma.
Cataratas: La utilización de corticosteroides puede dar lugar a la formación de catarata subcapsular posterior.
Retraso de la cicatrización: El uso de corticosteroides después de la cirugía de catarata puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas afecciones que provocan un adelgazamiento de la córnea o de la esclera, el uso de corticosteroides tópicos puede causar perforaciones. La prescripción inicial y la renovación de la prescripción médica más allá de los 28 días debe realizarla el médico oftalmólogo sólo después de examinar al paciente a través de estudios realizados con lámpara de hendidura y tinción fluoresceínica.
Infecciones bacterianas: El uso prolongado de corticosteroides durante infecciones bacterianas puede suprimir la respuesta del huésped y aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. En afecciones oculares purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar o exacerbar las infecciones existentes. Si los signos y síntomas no mejoran luego de 2 días de tratamiento, debería reexaminarse al paciente.
Infecciones virales: El uso de corticosteroides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de numerosas infecciones oculares virales (incluyendo Herpes simple). El uso de corticosteroides en el tratamiento de pacientes con una historia de Herpes simple requiere gran precaución.
Infecciones micóticas: Las infecciones micóticas de la córnea son muy propensas a desarrollarse coincidentemente con la aplicación a largo plazo de corticosteroides locales. En cualquier ulceración corneal persistente donde se haya utilizado un corticosteroide se debe tener en cuenta una posible infección por hongos. Se debe realizar un cultivo de hongos cuando se crea apropiado.

Precauciones:
Para uso tópico oftálmico solamente.
TOLF® no está indicado para administración intraocular.
Riesgo de contaminación: El producto es envasado en condiciones estériles; mantener el frasco gotero, cuidadosamente cerrado. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie, ya que el manipuleo inapropiado puede contaminar el producto provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes quienes en muchos casos habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.
Uso de lentes de contacto: Los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la administración de TOLF®. Se debe esperar como mínimo 15 minutos luego de cada instilación para colocarse las lentes.
Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos en la fertilidad
El Difluprednato no fue genotóxico en el test de Ames *in vitro,* ni en cultivo de células de mamíferos CHL/IU (una línea celular de fibroblastos extraídos de los pulmones de hembras de hámsteres chinos recién nacidos). El Difluprednato fue también negativo en el test de micronúcleo *in vivo* en ratones. El tratamiento de ratas, machos y hembras, con dosis de Difluprednato subcutáneo de hasta 10 µg/kg/día, antes y durante el apareamiento, no redujo la fertilidad en ambos sexos. No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.
Embarazo
Efectos teratogénicos
El Difluprednato ha demostrado ser embriotóxico (disminución del peso corporal y retraso en la osificación embrionarios) y teratogénico (paladar hendido y anomalías esqueléticas), luego de la administración de dosis de 1-10 µg/kg/día por vía subcutánea a conejos durante la organogénesis. El nivel de efectos no observados (NENO) fue con dosis de 1 µg/kg/día, y 10 µg/kg/día se consideró una dosis teratogénica, con la cual se detectaron concurrentemente efectos tóxicos en fetos y mujeres embarazadas. El tratamiento de ratas con 10 µg/kg/día por vía subcutánea durante la organogénesis no produjo ninguna toxicidad reproductiva ni maternal. A dosis de 100 µg/kg/día por vía subcutánea aplicado en ratas, se detectó disminución del crecimiento fetal, retraso en la osificación y efectos sobre el aumento de peso en las hembras preñadas.
Los datos experimentales no se pueden extrapolar exactamente para determinar la dosis diaria máxima de Difluprednato en humanos, ya que TOLF® se administra por vía tópica oftálmica con un mínimo de absorción sistémica.
No se han efectuado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. TOLF® podrá utilizarse durante el embarazo únicamente según criterio y control médico y si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.
Lactancia
Se desconoce si con la aplicación tópica oftálmica, los corticosteroides pueden tener una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. Los corticosteroides administrados por vías sistémicas son detectados en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos indeseables en el lactante. Por lo tanto, debido al riesgo potencial de reacciones adversas por parte del Difluprednato en los niños que lactan, se debe actuar con precaución cuando TOLF® es administrado a mujeres en período de lactancia.
Empleo en pediatría
La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.
Uso geriátrico
No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y eficacia entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Reacciones adversas:
Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de esteroides incluyen aumento de la presión intraocular posiblemente asociada con daño del nervio óptico, defectos de la agudeza y campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, retraso en la cicatrización e infección ocular secundaria por microorganismos incluidos Herpes simple, y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o de la esclera.
En cirugía ocular: Las reacciones adversas oculares ocurridas en el 5-15% de los sujetos a los que se les administró Difluprednato 0,05% en estudios clínicos incluyen: edema corneal, hiperemia ciliar y conjuntival, dolor ocular, fotofobia, opacidad de cápsula posterior, presencia de células y signos de inflamación en cámara anterior, edema conjuntival y blefaritis. Otras reacciones adversas oculares ocurridas en el 1-5% incluyen: disminución de la agudeza visual, queratitis punctata, inflamación ocular e iritis. Los eventos adversos oculares que se produjeron en <1 % de los sujetos incluyen: molestias o irritación en el sitio de la administración, pigmentación y estrías corneales, episcleritis, prurito ocular, irritación y formación de costras palpebrales, sensación de cuerpo extraño, incremento del lagrimeo, edema macular, hiperemia escleral y uveítis. La mayoría de estos eventos pueden haber ocurrido en consecuencia del procedimiento quirúrgico.
En uveítis endógena anterior: En una prueba clínica donde participaron 200 pacientes con uveítis endógena anterior, de los cuales 106 fueron tratados con Difluprednato, las reacciones adversas más comúnmente detectadas en el 5-10% de los sujetos incluyen: visión borrosa, irritación y dolor ocular, dolor de cabeza, aumento de la presión intraocular, iritis, hiperemia limbar y conjuntival, queratitis punctata y uveítis. Las reacciones adversas que ocurrieron en el 2-5% de los sujetos incluyeron signos de inflamación de la cámara anterior, edema de córnea, ojo seco, iridociclitis, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

"Lea con cuidado esta información antes de utilizar este medicamento. Recuerde que su médico le recetó este medicamento sólo a usted. No lo administre (o recomiende) a ninguna otra persona. Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento. Este medicamento debe ser indicado por su médico y prescripto bajo una receta médica".

¿QUÉ ES Y PARA QUÉ SE USA TOLF®?
TOLF® es un antiinflamatorio corticosteroideo de uso tópico oftálmico, indicado para el tratamiento de la inflamación y el dolor asociados con la cirugía ocular y para el tratamiento de la uveítis anterior endógena.

¿QUÉ ES LO QUE DEBO SABER ANTES DE USAR TOLF® Y DURANTE EL TRATAMIENTO?
¿Quiénes no deben usar TOLF®?
Pacientes alérgicos a alguno de los componentes de la fórmula o a otros corticosteroides. Pacientes con queratitis epitelial por Herpes simple (queratitis dendrítica), con infecciones agudas de Vaccinia, Varicela u otras enfermedades virales de la córnea y/o conjuntiva, con infecciones micóticas-bacterianas del ojo, o con infecciones fúngicas de las estructuras oculares.

Advertencias:
Aumento de la presión intraocular (PIO): El uso prolongado de corticosteroides puede producir glaucoma con daños en el nervio óptico, defectos en la agudeza y en el campo visual, si este producto se utiliza por 10 días o más, se deberá controlar la presión intraocular. Los esteroides deben ser utilizados con precaución en los casos de glaucoma.
Cataratas: La utilización de corticosteroides puede dar lugar a la formación de catarata subcapsular posterior.
Retraso de la cicatrización: El uso de corticosteroides después de la cirugía de catarata puede retrasar la cicatrización y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas afecciones que provocan un adelgazamiento de la córnea o de la esclera, el uso de corticosteroides tópicos puede causar perforaciones. La prescripción inicial y la renovación de la prescripción médica más allá de los 28 días debe realizarla el médico oftalmólogo sólo después de examinar al paciente a través de estudios realizados con lámpara de hendidura y tinción fluoresceínica.
Infecciones bacterianas: El uso prolongado de corticosteroides durante infecciones bacterianas puede suprimir la respuesta del huésped y aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias. En afecciones oculares purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar o exacerbar las infecciones existentes. Si los signos y síntomas no mejoran luego de 2 días de tratamiento, debería reexaminarse al paciente.
Infecciones virales: El uso de corticosteroides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de numerosas infecciones oculares virósicas (incluyendo Herpes simple). El uso de corticosteroides en el tratamiento de pacientes con una historia de Herpes simple requiere gran precaución.
Infecciones micóticas: Las infecciones micóticas de la córnea son muy propensas a desarrollarse coincidentemente con la aplicación a largo plazo de corticoides locales. En cualquier ulceración corneal persistente donde se haya utilizado un corticoide se debe tener en cuenta una posible infección por hongos. Se debe realizar un cultivo de hongos cuando se crea apropiado.

Precauciones:
Para uso tópico oftálmico solamente.
TOLF® no está indicado para administración intraocular.
Riesgo de contaminación: El producto es envasado en condiciones estériles; mantener el frasco gotero, cuidadosamente cerrado. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie, ya que el manipuleo inapropiado puede contaminar el producto provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión. Se han informado queratitis bacterianas asociadas con el uso de productos oftálmicos tópicos multidosis. Esos envases habían sido contaminados inadvertidamente por los pacientes quienes, en muchos casos habían tenido enfermedades corneales concomitantes o una lesión de la superficie epitelial ocular. Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.
Uso de lentes de contacto: Los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la administración de TOLF®. Se debe esperar como mínimo 15 minutos luego de cada instilación para colocarse nuevamente las lentes.
Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos en la fertilidad
El Difluprednato no fue genotóxico en el test de Ames *in vitro,* ni en cultivo de células de mamíferos CHL/IU (una línea celular de fibroblastos extraídos de los pulmones de hembras de hámsteres chinos recién nacidos). El Difluprednato fue también negativo en el test de micronúcleo *in vivo* en ratones. El tratamiento de ratas, machos y hembras, con dosis de Difluprednato subcutáneo de hasta 10 µg/kg/día, antes y durante el apareamiento, no redujo la fertilidad en ambos sexos. No se realizaron estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico.
Embarazo, Efectos teratogénicos
El Difluprednato ha demostrado ser embriotóxico (disminución del peso corporal y retraso en la osificación embrionarios) y teratogénico (paladar hendido y anomalías esqueléticas), luego de la administración de dosis de 1-10 µg/kg/día por vía subcutánea a conejos durante la organogénesis. El nivel de efectos no observados (NENO) fue con dosis de 1 µg/kg/día, y 10 µg/kg/día se consideró una dosis teratogénica, con la cual se detectaron concurrentemente efectos tóxicos en fetos y mujeres embarazadas. El tratamiento de ratas con 10 µg/kg/día por vía subcutánea durante la organogénesis no produjo ninguna toxicidad reproductiva ni maternal. A dosis de 100 µg/kg/día por vía subcutánea aplicado en ratas, se detectó disminución del crecimiento fetal, retraso en la osificación y efectos sobre el aumento de peso en las hembras preñadas. Los datos experimentales no se pueden extrapolar exactamente para determinar la dosis diaria máxima de Difluprednato en humanos, ya que TOLF® se administra por vía tópica oftálmica con un mínimo de absorción sistémica. No se han efectuado estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. Este producto oftálmico podrá utilizarse durante el embarazo únicamente según criterio y control médico y si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.
Lactancia
Se desconoce si con la aplicación tópica oftálmica, los corticosteroides pueden tener una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en la leche materna. Los esteroides administrados por vías sistémicas son detectados en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos indeseables en el lactante. Por lo tanto, debido al riesgo potencial de reacciones adversas por parte del Difluprednato en los niños que lactan, se debe actuar con precaución cuando TOLF® es administrado a mujeres en período de lactancia.
Empleo en pediatría
La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.
Uso geriátrico
No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y eficacia entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO:
Para uso tópico oftálmico solamente.
TOLF® no está indicado para administración intraocular.

¿CUÁNTO, CUÁNDO Y CÓMO SE USA TOLF®?
Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.
En cirugía ocular se recomienda instilar en el(los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día, comenzando 24 horas después de la cirugía y continuando durante las primeras 2 semanas del postoperatorio, seguido de 2 veces al día durante la tercer semana y luego la extensión del tratamiento dependerá de la respuesta terapéutica del paciente, la cual será controlada periódicamente por el profesional.
En Uveítis anterior endógena se recomienda instilar una gota en el(los) ojo(s) afectado(s) 4 veces al día, durante 14 días y luego la extensión del tratamiento dependerá de la respuesta terapéutica del paciente, la cual será controlada periódicamente por el profesional.

PREVENCIÓN DE LA CONTAMINACIÓN
El producto es envasado en condiciones estériles; mantener el frasco gotero cuidadosamente cerrado. Los pacientes deben ser instruidos para manipular correctamente el pico del frasco gotero evitando el contacto con el ojo y estructuras adyacentes o cualquier otra superficie, ya que el manipuleo inapropiado puede contaminar el producto provocando infecciones oculares. La utilización de productos contaminados puede causar serios daños oculares con la subsecuente disminución de la visión.

INFORMACIÓN ADICIONAL
Uso de lentes de contacto: No se deben usar lentes de contacto durante la administración de TOLF®. Se debe esperar como mínimo 15 minutos luego de cada instilación para colocarse nuevamente las lentes.

¿CÓMO CONSERVAR ESTE MEDICAMENTO?
Conservar a temperatura entre 15 y 25°C. Proteger de la luz. Mantener el frasco en posición vertical. Una vez abierto el envase por primera vez, utilizarlo dentro de las 4 semanas.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:
Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.
Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de esteroides incluyen aumento de la presión intraocular posiblemente asociada con daño del nervio óptico, defectos de la agudeza y campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, retraso en la cicatrización e infección ocular secundaria por microorganismos incluidos Herpes simple y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o de la esclera.
En cirugía ocular: Las reacciones adversas oculares ocurridas en el 5-15% de los sujetos a los que se les administró Difluprednato 0,05% en estudios clínicos incluyen: edema corneal, hiperemia ciliar y conjuntival, dolor ocular, fotofobia, opacidad de cápsula posterior, presencia de células y signos de inflamación en cámara anterior, edema conjuntival y blefaritis. Otras reacciones adversas oculares ocurridas en el 1-5% son: disminución de la agudeza visual, queratitis punctata, inflamación ocular e iritis. Los eventos adversos oculares que se produjeron en <1 % de los sujetos incluyen: molestias o irritación en el sitio de la administración, pigmentación y estrías corneales, episcleritis, prurito ocular, irritación y formación de costras palpebrales, sensación de cuerpo extraño, incremento del lagrimeo, edema macular, hiperemia escleral y uveítis. La mayoría de estos eventos pueden haber ocurrido en consecuencia del procedimiento quirúrgico.
En uveítis endógena anterior: En una prueba clínica donde participaron 200 pacientes con uveítis endógena anterior, de los cuales 106 fueron tratados con Difluprednato, las reacciones adversas más comúnmente detectadas en el 5-10% de los sujetos incluyen: visión borrosa, irritación y dolor ocular, dolor de cabeza, aumento de la presión intraocular, iritis, hiperemia limbar y conjuntival, queratitis punctata y uveítis. Las reacciones adversas que ocurrieron en el 2-5% de los sujetos incluyeron signos de inflamación de la cámara anterior, edema de córnea, ojo seco, iridociclitis, fotofobia y disminución de la agudeza visual.

¿QUÉ DEBO HACER EN CASO DE SOBRE DOSIS O INGESTIÓN ACCIDENTAL?
Ante una eventual sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Presentación:
Frasco gotero conteniendo 5 ml de emulsión oftálmica estéril.

Mantener los medicamentos fuera del alcance de los niños.

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.282.

Director Técnico: Víctor D. Colombari, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: Mayo / 2015.

Información al Consumidor
✆ **0800-333-7636**

LABORATORIOS POEN S.A.U.
Bermúdez 1004, C1407BDR Buenos Aires, Argentina
www.poen.com.ar

4020701843
599
C.V. 10