
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.

FLUFORTE®
FLUOROMETOLONA 0,1%

LIQUIFILM®

SUSPENSION
OFTÁLMICA

1. COMPOSICIÓN.

Cada 1 mL de **FLUFORTE®** contiene:

Principio Activo: Fluorometolona 1 mg

Preservante: Cloruro de Benzalconio 0,04 mg.

Excipientes: Polivinilalcohol, Edetato Disódico, Cloruro de Sodio, Fosfato de Sodio Monobásico Monohidrato, Fosfato de Sodio Dibásico Heptahidrato, Polisorbato 80, Hidróxido de Sodio y Agua Purificada c.s.

2. FORMA FARMACÉUTICA.

FLUFORTE® es una suspensión oftálmica estéril de Fluorometolona al 0,1%.

3. INDICACIONES.

FLUFORTE® está indicado en el tratamiento de inflamación de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del ojo, que responde a corticoesteroides. Entre estas afecciones se encuentran: Iritis aguda y crónica, iridociclitis, escleritis, episcleritis, conjuntivitis, alergia e inflamación ocular severa después de cirugía.

4. CONTRAINDICACIONES.

FLUFORTE® está contraindicado en:

- La mayoría de las enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluyendo queratitis por herpes simple (queratitis dendrítica) superficial (o epitelial), vaccinia y varicela.
- Infección micobacteriana del ojo.
- Enfermedades fúngicas de estructuras oculares.
- Después de remover un cuerpo extraño de la superficie de la córnea.
- Pacientes con hipersensibilidad a Fluorometolona o a cualquier componente del producto.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

5.1 Efectos del Uso Prolongado.

El uso prolongado de corticoesteroides podría resultar en un aumento de la presión intraocular, en personas susceptibles, con posible desarrollo de glaucoma y en forma excepcional daño del nervio óptico, alteraciones en la agudeza y campo visual, formación de catarata subcapsular posterior y retraso en la cicatrización de heridas; o puede contribuir al establecimiento de infecciones oculares fúngicas o al desprendimiento de virus de los tejidos oculares.

Los esteroides deben ser usados con precaución en presencia de glaucoma; y la presión intraocular se debe controlar frecuentemente.

Colirios oftálmicos que contienen corticosteroides no se deben utilizar por más de 10 días, excepto bajo estricta supervisión médica con controles regulares de la presión intraocular.

5.2 Infecciones Oculares Secundarias.

El uso prolongado de esteroides intraoculares podría suprimir la respuesta inmune del huésped y por lo tanto aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias.

En el caso de las infecciones fúngicas de la córnea son propensas a desarrollarse coincidentemente con aplicaciones locales prolongadas de esteroides. Se debe sospechar invasión fúngica en cualquier ulceración corneal persistente donde se ha utilizado o se está aplicando un esteroide. Cultivos de hongos deben tomarse cuando sea apropiado.

El uso de esteroides intraoculares podría prolongar el curso y tal vez exacerbar la gravedad de varias infecciones virales oculares (incluyendo herpes simple). El uso de corticoesteroides en el tratamiento de pacientes con antecedentes de herpes simple requiere de gran precaución; se recomienda realizar frecuentemente microscopía con lámpara de hendidura.

5.3 Adelgazamiento de la Córnea y Esclera.

El uso de corticoesteroides tópicos en presencia de tejido de córnea o esclera delgados podría dar lugar a perforación. Se sabe que varias enfermedades oculares y el uso prolongado de corticoesteroides tópicos pueden producir al adelgazamiento de la córnea y la esclerótica. Luego estos tejidos adelgazados son susceptibles a perforaciones con el uso de corticoesteroides tópicos.

5.4 Enmascaramiento de Infecciones Agudas No Tratadas.

Las infecciones agudas oculares no tratadas, pueden ser enmascaradas o exacerbadas por la presencia de medicación esteroideal.

5.5 Uso Durante el Embarazo, Madres en Periodo de Lactancia y Niños.

No se recomienda el uso de FLUFORTE® en este tipo de pacientes.

5.6 Uso de Lentes de Contacto.

FLUFORTE® contiene Cloruro de Benzalconio como preservante, el cual puede ser absorbido y causar decoloración de las lentes de contacto blandas. Los pacientes que usan estas lentes deben ser instruidos para que se las retiren antes de la administración de la suspensión y esperar por lo menos 15 minutos después de instilar FLUFORTE®

para reinsertar las lentes nuevamente.

5.7 Potencial de Lesiones Oculares o Contaminación.

Para evitar lesiones en los ojos o contaminación, se debe tener cuidado para evitar que el frasco o la punta del gotario tenga contacto con el ojo o cualquier otra superficie. El uso del frasco por más de una persona puede propagar la infección.

6. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Clasificación: Antiinflamatorio Esteroidal.

Código ATC: S01BA07

6.1 Mecanismo de Acción.

La Fluorometolona, es un corticoide sintético, tiene una potente acción antiinflamatoria, con una reducida tendencia a causar aumento de la presión intraocular, en comparación a otros corticoides comúnmente usados.

Inhibe la respuesta inflamatoria ante agentes de naturaleza mecánica, química o inmunológica. En general no hay una explicación aceptada para el mecanismo de acción de los corticosteroides oculares; sin embargo, se cree que los corticoides actúan por inducción de proteínas inhibitoras de fosfolipasa A₂, denominadas colectivamente lipocortinas. Se postula que estas proteínas controlan la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación, tales como prostaglandinas y leucotrienos, mediante la inhibición de la liberación de su ácido precursor común, el ácido araquidónico. El ácido araquidónico se libera de los fosfolípidos de membrana por medio de la fosfolipasa A₂.

Los corticosteroides inhiben la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes inductores y probablemente retrasan o enlentecen la cicatrización. Inhiben edema, depósitos de fibrina, dilatación capilar y migración fagocítica de la respuesta inflamatoria aguda, así como la proliferación capilar, depósitos de colágeno y la formación de cicatrices.

Mientras que muchos de los corticoesteroides producen un aumento peligroso de la presión intraocular (PIO), fluorometolona raramente induce aumento de PIO, cuando es utilizada en ensayos clínicos cuidadosamente controlados en individuos susceptibles. Fluorometolona también ha sido comparada con otros esteroides en estudios ciegos y estudios abiertos para determinar su capacidad relativa para elevar la PIO y no producir aumentos clínicamente significativos de la PIO comparada con dexametasona.

En tres estudios separados de seguridad de PIO (1 abierto, 1 doble ciego cruzado y 1 comparativo) diseñados para evaluar el efecto hipertensivo ocular de fluorometolona 0,1% y dexametasona 0,1% suspensión en un total de 110 individuos normales, con glaucoma de ángulo cerrado o con hipertensión ocular. Los resultados demostraron que no hubo aumento estadísticamente significativo en la PIO después del tratamiento con fluorometolona 0,1%. La suspensión de fluorometolona 0,1% elevó la presión intraocular, pero tuvo menor propensión a aumentar la PIO que dexametasona en individuos normales, con glaucoma de ángulo cerrado o hipertensos oculares. No se observaron efectos adversos por parte del médico en estos estudios.

Se realizaron dos estudios clínicos para evaluar la seguridad y eficacia de la suspensión

oftálmica de fluorometolona 0,1%. Un estudio mostró un efecto antiinflamatorio en 34 pacientes con uveítis, 2 pacientes con episcleritis y 1 paciente con conjuntivitis alérgica. Mientras que en un estudio abierto, la suspensión de fluorometolona 0,1% fue eficaz en el control de diversas condiciones inflamatorias oculares en el 85,1% (424 de 498) de los pacientes y se encontró que era igual o superior a otro tratamiento con esteroides preventivamente utilizado en 89, 6% (319 de 356) de los casos.

Se ha investigado la eficacia de fluorometolona en el control de la inflamación postoperatoria, y se encontró que controla satisfactoriamente la inflamación sin inducir un aumento significativo de la PIO en casi 400 procedimientos quirúrgicos. Resultados similares fueron observados en investigaciones de uso postoperatorio comparando fluorometolona con dexametasona y con betametasona 0,1%.

6.2 Seguridad Preclínica.

Se han realizado estudios de dosis únicas vía oral y de dosis repetidas vía ocular con suspensión oftálmica de fluorometolona 0,25%. Al administrar una dosis oral única de 20 mL/Kg, no se produjeron efectos adversos (basados en observaciones durante 14 días) en roedores. Por otro lado, la instilación ocular diaria repetida (1 gota, 2, 4 u 8 veces al día) durante 28 días a conejos y conejillos de indias no causó toxicidad ocular basada en exámenes oftálmicos e histopatológicos. Sin embargo, los conejillos de indias en todos los grupos de dosis mostraron una leve molestia ocular, mientras que los conejos en todos los grupos de dosis mostraron pérdida de peso corporal y cuando las instilaciones son ≥ 4 / día se observó mortalidad.

Se han realizado estudios de toxicidad ocular con dosis única oral y dosis repetida oral con ungüento oftálmico de fluorometolona 0,1%. Después de una dosis oral única de 64 mL/Kg en roedores, no se produjeron efectos adversos (basados en observaciones durante 14 días). En tanto la instilación ocular repetida diariamente (0,1 mL, 1 ó 2 veces / día) durante 20 días en conejos no causó toxicidad ocular basada en exámenes oftalmológicos e histopatológicos, aunque se observó una ligera irritación conjuntival transitoria.

Se han realizado estudios de toxicidad con dosis orales repetidas con formulaciones oftálmicas de fluorometolona. En un estudio de 90 días en ratas, dosis $\geq 0,016$ mg / kg / día causaron leves pérdidas o ganancias de peso corporal, leucopenia y heterofilia, aumento de linfocitos, prolongación del tiempo de coagulación, enzimas séricas elevadas y disminución del peso del bazo, hígado y glándula suprarrenal, mientras que dosis $\geq 0,16$ mg / kg / día causó disminución en el peso del riñón, atrofia cortico suprarrenal, acumulación de lípidos que contienen macrófagos en los pulmones, hipoplasia de los ganglios linfáticos y médula ósea, involución tímica y vacuolación grasa de las células parenquimatosas hepáticas. En un estudio de 90 días en perros, dosis $\geq 0,015$ mg / kg / día causó diarrea / deposiciones blandas, secreción ocular purulenta, atrofia cortico suprarrenal, aumento del glucógeno hepático, hiperplasia de la vesícula biliar e involuciones tímicas, mientras que dosis $\geq 0,15$ mg / kg / Día resultó en polidipsia, poliuria, deshidratación, flatulencia, capa áspera, tos, nariz seca, secreción nasal, temperaturas corporales elevadas, hipoactividad, hiperpnea leve y neutrofilia y linfopenia leve. También se observó hiperplasia histopatológica linfocítica en el bazo y los ganglios linfáticos, hipoplasia de la médula ósea y atrofia del músculo esquelético para estos perros a $\geq 0,15$ mg / kg / día.

a) Toxicidad Reproductiva y del Desarrollo.

Se llevó a cabo un estudio de toxicidad embrionaria fetal con fluorometolona en conejos, los cuales fueron tratados con una formulación de fluorocinolona 0,1%, instilada ocularmente 1-2 gotas/día (2-3 veces al día, unilateral o bilateral), en dosis entre 0,075 y 0,60 mg/día durante todo el embarazo y los fetos fueron extraídos por cesárea.

Hubo una tendencia relacionada con la dosis para mayor pérdida fetal y menor tamaño de la camada, disminución del peso corporal fetal y anomalías fetales; incluyendo fisura de paladar, deformación de la caja torácica y miembros anómalos. A dosis $\geq 0,3$ mg/día, no se pudo evaluar la camada, debido a la alta incidencia de aborto o la pérdida total de ésta.

b) Estudios de Carcinogenicidad y Mutagenicidad.

No se han llevado a cabo estudios para evaluar la carcinogenicidad y mutagenicidad de fluorometolona.

7. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.**7.1 Farmacocinética Preclínica.**

Se han realizado estudios en animales de dosis reiteradas para demostrar la distribución de fluorometolona a través de varios tejidos oculares. Los resultados de estos estudios se resumen a continuación, los cuales proporcionan una referencia significativa de la cinética en el tejido ocular en humanos.

Se estudió la biodisponibilidad ocular de la suspensión de fluorometolona 0,1% y 0,25% en conejos. La fluorometolona radiomarcada fue capaz de penetrar en el humor acuoso, alcanzando la máxima concentración 30 minutos después de una sola instilación. Se encontró que la cantidad total de fármaco radiomarcado disponible para tejidos oculares fue 2,2 veces mayor para una concentración de 0,25% que para una concentración de 0,1%.

Se encontraron cantidades cuantificables de fluorometolona tanto en la córnea como en el humor acuoso de conejos albinos después de aplicar una única gota (50 µl) de suspensión de fluorometolona 0,1% tritiada. El valor medio para la concentración máxima corneal del fármaco varió entre 1,5 - 1,9 µg/gr de tejido sin diferencias significativas entre 3 grupos experimentales. La concentración máxima se produjo 30 minutos después de la administración del fármaco en el ojo no inflamado con epitelio corneal intacto (grupo 1). La remoción del epitelio (grupo 2) y la presencia de inflamación intraocular (grupo 3) parecieron acortar el tiempo necesario para alcanzar la concentración tisular máxima del fármaco a 15 minutos. La concentración en el humor acuoso varió de 0,1 mg a 0,2 mg por mililitro y la concentración máxima se alcanzó 30 minutos después de la administración del fármaco en el ojo no inflamado con epitelio intacto (grupo 1). En cambio, en los otros dos grupos experimentales la máxima concentración se alcanzó a los 60 minutos después de la administración del fármaco. Las curvas de concentración vs tiempo para estos 2 grupos eran relativamente planas y el máximo no estaba claramente delineado.

7.2 Farmacocinética Clínica.

Aunque la farmacocinética sérica de la fluorometolona después de la aplicación tópica repetida de **FLUFORTE®** no se ha estudiado en humanos, se espera que la exposición sistémica máxima sea mínima.

8. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

FLUFORTE® es sólo para uso oftálmico.

Se debe agitar bien antes de usar, luego aplicar 1 a 2 gotas dentro del saco conjuntival dos a cuatro veces al día.

Deberá tenerse cuidado en no discontinuar la terapia prematuramente. En condiciones crónicas, se debe suspender el tratamiento disminuyendo gradualmente la frecuencia de las aplicaciones.

Venta bajo receta médica retenida en establecimientos tipo A

9. REACCIONES ADVERSAS.

Los efectos sistémicos son poco comunes, sin embargo ha habido casos de hipercortisolismo sistémico, después de usar esteroides tópicos.

9.1 Experiencia Post-Comercialización.

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante la comercialización de **FLUFORTE®**. Como el reporte postmarketing es voluntario y proviene de una población de tamaño incierto, no es posible estimar la frecuencia de estas reacciones.

-Investigaciones: Aumento de la presión intraocular

- **Trastornos Oculares:**

Irritación ocular, hiperemia conjuntival/ocular, dolor, alteración de la visión, sensación de cuerpo extraño, edema de párpado, visión borrosa, secreción ocular prurito, aumento del lagrimerio, hinchazón/edema ocular, midriasis, cataratas (incluida la subcapular), queratitis ulcerativa, infección ocular (incluidas las de origen bacteriano, fúngico y viral), alteración del campo visual, queratitis puntiforme

- **Trastornos del Sistema Inmunológico:** Hipersensibilidad.

- **Trastornos del Sistema Nervioso:** Disgeusia.

- **Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo:** Rash cutáneo.

10. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS.

No se recomienda conducir ni manejar herramientas o máquinas si se está utilizando este medicamento, debido a que **FLUFORTE®** puede causar visión borrosa transitoria. Debe indicarse al paciente esperar hasta que su visión haya vuelto a la normalidad antes de conducir o usar maquinaria.

11. SOBREDOSIS.

La sobredosis por vía oftálmica tópica no suele causar problemas agudos. Si se ingiere accidentalmente por vía oral, se debe beber agua para diluir.

12. INTERACCIONES.

Aunque se espera que la exposición sistémica sea baja con la administración oftálmica tópica de corticosteroides, el tratamiento concomitante con inhibidores CYP3A podría aumentar el riesgo de efectos secundarios sintémicos.

13. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.

13.1 Embarazo.

Categoría de Riesgo en el Embarazo: C

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, por lo que **FLUFORTE®** se debe utilizar con precaución durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo eventual para el feto.

La administración de corticosteroides a animales preñados ha sido asociada a anomalía en el desarrollo del feto. Al instilar fluorometolona en ojos de conejo. Resultó ser embriocida, fetotóxica y teratogénica en conejos.

13.2 Lactancia.

No se tiene conocimiento si **FLUFORTE®** puede ser absorbido sistémicamente en cantidad suficiente para alcanzar concentraciones detectables en la leche materna.

Los corticosteroides administrados por vía sistémica aparecen en la leche humana y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos.

Debido al potencial de reacciones adversas graves que tiene la fluorometolona en lactantes se debe elegir si suspender la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

13.3 Uso Pediátrico.

La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años de edad no han sido establecidas.

13.4 Uso Geriátrico.

En general no se han observado diferencias en la seguridad o eficacia entre pacientes mayores y más jóvenes.

14. PRESENTACIÓN.

FLUFORTE® es suministrado en frasco gotario de polietileno de baja densidad (LDP) con gotario y tapa de poliestireno de alto impacto (HIPS) que contiene 5 mL de suspensión oftálmica estéril.

15. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Mantener **FLUFORTE®** a no más de 25°C.

Mantenga el frasco bien cerrado cuando no esté en uso.

Mantener fuera del alcance de los niños.

No congelar.

No utilizar y desechar **FLUFORTE®** después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Desechar después de un mes abierto.

CCDS V3.0 V.RA02_17

16. REFERENCIAS.

1. Buch HE, Ellis RA. Presentation at the Wills Eye Conference. 1967.
2. Fairbairn WD, Thorson JC. Fluorometholone. Anti-inflammatory and intraocular pressure effects. Arch Ophthalmol 1971;86:138-41
3. Knopf MM. A double-blind study of fluorometholone. Am J Ophthalmol 1970;70:739-40
4. FDA Correspondence: NDA 16-851/S-038 and S-042. 1990 May 8.
5. Havener WH. Ocular Pharmacology. St. Louis: C.V. Mosby, 1983
6. Haynes RC, Murad F. Adrenocorticotrophic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of adrenocortical steroid biosynthesis. In: Gilman AG et al., editor. The pharmacological basis of therapies. New York: Macmillan, 1980. p. 1479-91.
7. Federal Register 45:57781. 1980 Aug.
8. Palmer AK, Cozens DD. Study Report: Effect of FML® and FML-Neomycin Ophthalmic Suspensions on Pregnancy of the New Zealand White Rabbit. Huntingdon Research Centre, Huntingdon, Cambridgeshire, England . 1974 Nov 8.
9. Allergan, Inc. Supporting Document for Conjunctival Hyperemia/Ocular Hyperemia. 2010.
10. Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelid Edema. 2010.
11. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Discharge. 2010.
12. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Pruritus. 2010.
13. Allergan, Inc. Supporting Document for Lacrimation Increased. 2010.
14. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Edema/Eye Swelling. 2010.
15. Allergan, Inc. Supporting Document for Mydriasis. 2010.
16. Allergan, Inc. Supporting Document for Cataract. 2010.
17. Allergan, Inc. Supporting Document for Ulcerative Keratitis. 2010.
18. Allergan, Inc. Supporting Document for Ocular Infection Group. 2010.
19. Allergan, Inc. Supporting Document for Visual Field Defect. 2010.
20. Allergan, Inc. Supporting Document for Keratitis and Punctate Keratitis. 2010.
21. Allergan, Inc. Supporting Document for Erythema of Eyelid. 2010.
22. Allergan, Inc. Supporting Document for Rash. 2010.
23. Duane TD, Jaeger EA. Corticosteroids. Biomedical Foundations of Ophthalmology Vol 3. Philadelphia: Harper and Row: 1982. p. 1-36.
24. BECKER B, KOLKER AE, ROTH FD. Glaucoma family study. Am J Ophthalmol 1960;50:557-67
25. BERNSTEIN HN, SCHWARTZ B. Effects of long-term systemic steroids on ocular pressure and tonographic values. Arch Ophthalmol 1962;68:742-53

-
26. BECKER B, MILLS DW. CORTICOSTEROIDS AND INTRAOCULAR PRESSURE. Arch Ophthalmol 1963;70:500-7
 27. BECKER B, HAHN KA. TOPICAL CORTICOSTEROIDS AND HEREDITY IN PRIMARY OPEN-ANGLE GLAUCOMA. Am J Ophthalmol 1964;57:543-51
 28. Hull FW, Epstein W. Allergan. Study Report Series#74: A Comparison of the Intraocular Pressure Effects of Topical Dexamethasone and Fluorometholone . 1972.
 29. Mindel JS, Tavitian HO, Smith H, Jr., Walker EC. Comparative ocular pressure elevation by medrysone, fluorometholone, and dexamethasone phosphate. Arch Ophthalmol 1980;98:1577-8
 30. Akingbehin AO. Comparative study of the intraocular pressure effects of fluorometholone 0.1% versus dexamethasone 0.1%. Br J Ophthalmol 1983;67:661-3
 31. Kligman, Richmond. Allergan. Study Report: A Double-blind Investigation to Compare the Effects of Fluorometholone 0.1% to Dexamethasone 0.1% on Intraocular Pressure. 1972 Jan.
 32. Buch HE, Ellis RA. Clinical studies with a new steroid: fluorometholone. Annals of Ophthalmology 1975;7:937-9
 33. Allergan. Study Report: 731 Patients Treated with FML (fluorometholone) Liquifilm Ophthalmic Suspension. 1972 Dec 1.
 34. Castroviejo R. The control of postoperative inflammation with fluorometholone. Proceedings of the 79th annual meeting of the American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology. 1974.
 35. Marun E. Evaluation of a new tropical steroid, fluorometholone, in the postoperative course of the cataract operation. Ann Ophthalmol 1975;7:139-42
 36. Azuma I, Tsukamoto H. Effects of topical fluorometholone on intraocular pressure to steroid responders (Japanese). Folia Ophthalmologica Japonica 1974;25:912-7
 37. Allergan. Study Report: Ocular Bioavailability of Fluorometholone (FML): Comparison of 0.25% FML Suspension to a 0.1% FML Suspension. 1982 Mar.
 38. Kupferman A, Leibowitz HM. Penetration of fluorometholone into the cornea and aqueous humor. Arch Ophthalmol 1975;93:425-7
 39. Allergan. Study 1050-0269-12: Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Mice by Oral Administration of 0.25% Fluorometholone Ophthalmic Suspension, Preparation No. 6951X-6261B. 1982 Dec 14.
 40. Allergan. Study 1050-0269-13: Acute Oral Toxicity Study in Male and Female Mice by Oral Administration of 0.25% Fluorometholone Ophthalmic Suspension, Preparation No. 6951X-6261B. 1982 Dec 13.
 41. Allergan. Study 1050-0225-009: 28-Day Subacute Eye Toxicity Study in Rabbits on Fluorometholone 0.25% Suspension (Preparation No. 6915X-6126B). 1983 Jan 7.
 42. Allergan. Study 1050-0225-011: 28-Day Subacute Eye Toxicity Study in Female Guinea Pigs on 0.25% Fluorometholone Suspension, Preparation No. 6951X-6126B.

1983 Jan 26.

43. Allergan. Study Report: Acute Oral Toxicity Study in Adult Male and Female Mice and Rats with FML Ophthalmic Ointment/Lot No. 2656 (0.1% Fluorometholone). 1974 Jan 9.

44. Allergan. Study Report: 20-Day Ocular Draize on Ophthalmic Ointment FML, Control No. 2655. 1972 Jul.

45. Allergan. CSR: Ninety Day Oral Toxicity Study in the Albino Sprague-Dawley Rat. 1968 Oct 7.