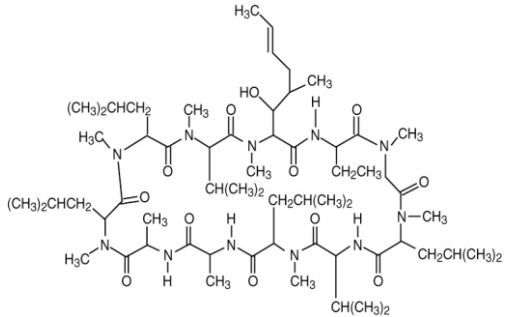


(emulsión oftálmica de ciclosporina) 0.05%

Estéril, sin conservantes

DESCRIPCIÓN

RESTASIS® (emulsión oftálmica de ciclosporina) 0.05% contiene un inmunomodulador tóxico con efectos antiinflamatorios. El nombre químico de la ciclosporina es Ciclo[(E)-(2S,3R,4R)-3-hidroxi-4-metil-2-(metilamino)-6-octanoil]-L-2-aminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil] y tiene la siguiente estructura:



La ciclosporina es un polvo blanco fino. RESTASIS® se presenta como una emulsión homogénea, de color blanco opaco a levemente translúcida. Tiene una osmolaridad de 230 a 320 mOsmol/kg y un pH de 6.5-8.0.

Cada mL de la emulsión oftálmica RESTASIS® contiene: **Ingrediente activo:** ciclosporina, 0.05%. **Ingredientes inactivos:** glicerina; aceite de ricino; polisorbato 80; carbomer 1342; agua purificada e hidróxido de sodio para ajustar el pH.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción:

La ciclosporina es un agente inmunosupresor cuando se administra en forma sistémica.

En los pacientes en los que se presume que la producción de lágrimas se encuentra suprimida debido a una inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis sicca, se cree que la emulsión de ciclosporina actúa como un inmunomodulador parcial. No se conoce el mecanismo de acción exacto.

Farmacocinética:

Se midieron las concentraciones de ciclosporina A en la sangre utilizando un ensayo de cromatografía líquida de alta presión-espectrometría de masa específico. Las concentraciones de ciclosporina en la sangre de todas las muestras recolectadas después de proceder con la administración tópica de RESTASIS® 0.05%, dos veces al día, en humanos durante un período de hasta 12 meses estuvieron por debajo del límite cuantitativo de 0.1 ng/mL. No se observó ninguna acumulación detectable del fármaco en la sangre durante los 12 meses de tratamiento con la emulsión oftálmica RESTASIS®.

Evaluaciones clínicas:

Se llevaron a cabo cuatro estudios clínicos multicéntricos, randomizados, adecuados y bien controlados, en aproximadamente 1,200 pacientes con queratoconjuntivitis sicca, de moderada a severa. RESTASIS® demostró tener aumentos estadísticamente significativos en la prueba de secreción lagrimal de Schirmer de 10 mm en comparación con el vehículo a los seis meses en aquellos pacientes para los que se presumía que la producción lagrimal se encontraba suprimida debido a una inflamación ocular. Este efecto se observó en aproximadamente un 15% de los pacientes tratados con la emulsión oftálmica RESTASIS® en comparación con aproximadamente un 5% de los pacientes tratados con el vehículo.

No se observó una mayor producción lagrimal en pacientes que actualmente toman medicamentos antiinflamatorios tópicos o utilizan tapones puntales (*punctal plugs*). No se informó un aumento de infecciones oculares bacterianas o fúngicas después de la administración de RESTASIS®.

INDICACIONES Y USO

Se indica el uso de la emulsión oftálmica RESTASIS® para aumentar la producción lagrimal en pacientes en los que se presume que la producción de lágrimas se encuentra suprimida debido a una inflamación ocular asociada con la queratoconjuntivitis sicca. No se observó una mayor producción lagrimal en pacientes que actualmente toman medicamentos antiinflamatorios tópicos o que utilizan tapones puntales (*punctal plugs*).

CONTRAINDICACIONES

RESTASIS® está contraindicado en pacientes con infecciones oculares activas y en pacientes que tienen o que pueden tener hipersensibilidad a alguno de los ingredientes que contiene la formulación.

ADVERTENCIA

La emulsión oftálmica RESTASIS® no fue estudiada en pacientes con antecedentes de queratitis por herpes.

PRECAUCIONES

General: Sólo para uso oftálmico.

Información para los pacientes:

La emulsión que contiene un vial para un único uso individual debe usarse inmediatamente después de abierto en uno o ambos ojos y debe descartarse el contenido restante inmediatamente después de la administración.

No permita que el borde del vial entre en contacto con el ojo o con otra superficie ya que podría contaminar la emulsión. No debe administrarse RESTASIS® mientras se estén usando lentes de contacto. Por lo general, los pacientes con una menor producción lagrimal no deben usar lentes de contacto. Si los lentes de contacto están gastados, se deben retirar antes de la administración de la emulsión. Deben volver a colocarse los lentes de contacto 15 minutos después de la administración de la emulsión oftálmica RESTASIS®.

Carcinogénesis, mutagénesis e infertilidad:

Se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad sistémica en ratones y ratas machos y hembras. En el estudio de 78 semanas por vía oral (dieta) en ratas, en dosis de 1, 4 y 16 mg/kg/día se observaron evidencias sobre una tendencia estadísticamente significativa de desarrollo de linfomas linfocíticos en hembras, mientras que la incidencia de carcinomas hepatocelulares en los machos en dosis medias superó significativamente el valor de control. En el estudio de 24 meses por vía oral

(dieta) en ratas llevado a cabo a 0.5, 2 y 8 mg/kg/día, los adenomas de células islole pancreáticas superaron significativamente el índice de control al nivel de dosis baja. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas de células islole pancreáticas no estuvieron relacionados con la dosis. Las dosis bajas en ratones y ratas son aproximadamente 1,000 y 500 veces mayores, respectivamente, que la dosis diaria en humanos de una gota (28 µL) de RESTASIS®, 0.05%, dos veces al día, en cada ojo para una persona de 60 kg (0.001 mg/kg/día), suponiendo que se absorba la dosis entera. No se observó que la ciclosporina fuera mutagénica/genotóxica en la Prueba de Ames, la Prueba V79-HGPRT, la prueba de micronúcleo en ratones y hámsteres chinos, las pruebas de aberración cromosómica en la médula ósea del hámster chino, el ensayo letal dominante en ratones y la prueba de reparación del ADN en el espermatozoides de los ratones tratados. Un estudio en el que se analizó la inducción del intercambio de las cromátidas hermanas (sister chromatid exchange, SCE) con ciclosporina usando linfocitos humanos in vitro dio indicios de un efecto positivo (es decir, la inducción de SCE).

No se demostró la existencia de trastornos para la fertilidad en los estudios realizados en ratas hembra y macho que recibieron dosis orales de ciclosporina de hasta 15 mg/kg/día (aproximadamente 15,000 veces la dosis diaria en humanos de 0.001 mg/kg/día) durante 9 semanas (macho) y 2 semanas (hembra) antes del apareamiento.

Efectos teratogénicos en el embarazo:

Categoría de embarazo C.

Efectos teratogénicos: No se observó evidencia de teratogenicidad en las ratas o los conejos que recibieron dosis orales de ciclosporina de hasta 300 mg/kg/día durante la organogénesis. Estas dosis en ratas y conejos son aproximadamente 300,000 veces mayores que la dosis diaria en humanos de una gota (28 µL) de RESTASIS®, 0.05%, dos veces al día, en cada ojo para una persona de 60 kg (0.001 mg/kg/día), suponiendo que se absorba la dosis entera.

Sin efectos teratogénicos: Se observaron efectos adversos en los estudios de reproducción en ratas y conejos solamente en niveles de dosis tóxicas para las madres. En dosis tóxicas (en ratas a 30 mg/kg/día y en conejos a 100 mg/kg/día), la solución oral de ciclosporina, USP, fue embrio- y fetotóxica, conforme lo indica la mayor mortalidad pre- y pos-natal y el menor peso fetal junto con los retrasos esqueléticos relacionados. Estas dosis son 30,000 y 100,000 veces mayores, respectivamente, que la dosis diaria en humanos de una gota (28 µL) de RESTASIS®, 0.05%, dos veces al día, en cada ojo para una persona de 60 kg (0.001 mg/kg/día), suponiendo que se absorba la dosis entera. No se observaron evidencias de toxicidad embriofetal en las ratas o los conejos que recibieron ciclosporina en dosis orales de hasta 17 mg/kg/día o 30 mg/kg/día, respectivamente, durante la organogénesis. Estas dosis en ratas y conejos son aproximadamente 17,000 y 30,000 veces mayores, respectivamente, que la dosis diaria en humanos. La cría de las ratas que recibieron una dosis oral de 45 mg/kg/día de ciclosporina desde el Día 15 del embarazo hasta el Día 21 después del parto, nivel de dosis tóxico para las madres, experimentaron un aumento en la mortalidad pos-natal. Esta dosis es 45,000 veces mayor que la dosis típica diaria en humanos, 0.001 mg/kg/día, suponiendo que se absorba la dosis entera. No se observaron eventos adversos en dosis orales de hasta 15 mg/kg/día (15,000 veces mayor que la dosis diaria en humanos).

No existe ningún estudio adecuado y bien controlado de RESTASIS® en mujeres embarazadas. RESTASIS® debe administrarse a una mujer embarazada sólo si fuera claramente necesario.

Madres que amamantan:

Se sabe que la ciclosporina se excreta en la leche materna después de su administración sistémica, pero no se ha investigado la excreción en leche materna después de un tratamiento tópico. Si bien las concentraciones en la sangre son indetectables después de la administración tópica de la emulsión oftálmica RESTASIS®, debe tenerse cuidado cuando se administre RESTASIS® a una mujer que esté amamantando.

Uso pediátrico:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la emulsión oftálmica RESTASIS® en pacientes pediátricos de menos de 16 años.

Uso geriátrico:

No se ha observado ninguna diferencia general en la seguridad o eficacia entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

El evento adverso más común después del uso de RESTASIS® fue ardor ocular (17%). Otros eventos informados en un 1% a un 5% de los pacientes incluyeron hiperemia conjuntival, secreción, epifora, dolor de ojos, sensación de presencia de un cuerpo extraño, prurito, puntadas y trastornos visuales (más comúnmente visión borrosa).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Voltee el vial que contiene la dosis unitaria varias veces para obtener una emulsión blanca, opaca y uniforme antes de usarlo. Coloque una gota de la emulsión oftálmica RESTASIS® dos veces al día en cada ojo a intervalos de aproximadamente 12 horas. RESTASIS® puede usarse en forma concomitante con lágrimas artificiales, pero siempre se debe dejar transcurrir un intervalo de 15 minutos entre productos. Descarte el vial inmediatamente después del uso.

PRESENTACIÓN

La emulsión oftálmica RESTASIS® viene envasado en viales para un único uso. Cada vial contiene 0.4 mL del líquido en un vial de polietileno de baja densidad (low-density polyethylene, LDPE) de 0.9 mL. Se incluyen 32 viales en una bandeja de polipropileno con una tapa de aluminio descartable. El contenido total de esta bandeja (32 viales) debe dispensarse como una unidad.

RESTASIS®, 32 viales de 0.4 mL cada uno - **Código Nacional de Medicamentos (National Drug Code, NDC) 0023-9163-32**

Almacenamiento: La emulsión oftálmica RESTASIS® debe conservarse a una temperatura comprendida entre 15 y 25 °C (59 - 77 °F).

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Sólo por receta

Revisado en febrero de 2004

©2004 Allergan, Inc., Irvine, CA 92612, U.S.A.

Las marcas ® son propiedad de Allergan, Inc.

Patente de los EE.UU. 4,649,047; 4,839,342; 5,474,979.



Inspire y el logotipo de Inspire son marcas comerciales registradas de Inspire Pharmaceuticals Inc.