

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
OPTIVE ADVANCED EMULSIÓN OFTÁLMICA



**FOLLETO DE INFORMACIÓN MÉDICA AL
PROFESIONAL**

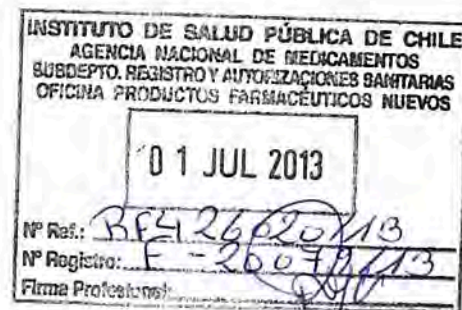
1.- NOMBRE DEL PRODUCTO

OPTIVE ADVANCED EMULSIÓN OFTÁLMICA

2.- COMPOSICIÓN

Cada 100 mL de emulsión oftálmica contiene :

Carboximetilcelulosa sódica	0,5%
Glicerina	1,0%
Polisorbato 80	0,5%



~~Excipientes: Purite (complejo oxiclora estabilizado), Acido Bórico, Aceite de Ricino, Eritritol, Levocarnitina, Carbomer copolímero, Agua. Puede contener Acido Clorhídrico o Hidróxido de Sodio para ajuste de pH. (Colocar listado cualitativo de excipientes según fórmula aprobada en el registro sanitario)~~

3.- FORMA FARMACÉUTICA

Emulsión Oftálmica.

4.- INDICACIONES

~~Indicado para el alivio temporal de ardor, irritación, y malestar debido a la sequedad del ojo o de la exposición al viento o el sol, puede ser utilizado como un protector contra la irritación adicional, incluso en pacientes con función reducida de las glándulas de Meibomio.~~

Indicaciones: Para el alivio temporal del ardor, irritación y malestar debido a sequedad del ojo o de la exposición al viento o a el sol. Puede ser utilizado como un protector contra la irritación adicional.

OPTIVE ADVANCED hidrata la superficie de los ojos para el alivio de la sensación de arenosidad, escozor, o sensación de cuerpo extraño causada por factores ambientales. OPTIVE ADVANCED también proporciona alivio de las molestias en los ojos y síntomas visuales causados por la frecuencia de parpadeo reducido debido a la observación prolongada de televisión o pantalla de computador.



5.- POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Instilar 1 ó 2 gotas en el ojo afectado (s) según sea necesario. Si se utiliza para el cuidado post-operatorio (por ejemplo, después de la cirugía LASIK), se recomienda que el paciente siga las instrucciones de su oftalmólogo.

Medicamentos concomitantes oculares deben administrarse con al menos 5 minutos de diferencia de la instilación, para evitar los efectos de lavado.

6.-CONTRAINDICACIONES

OPTIVE ADVANCEDD está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la carboximetilcelulosa, glicerina, polisorbato 80 o cualquiera de los excipientes.

7.- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para evitar la contaminación o posibles lesiones oculares, no toque o ponga en contacto la punta del frasco con otros objetos, evite también tocar la punta del mismo con los ojos. Para OPTVE ADVANCED multi-dosis (Frasco gotario), coloque siempre la tapa después de usarlo.

No utilizar si el embalaje muestra señales de manipulación. No utilizar si la emulsión cambia de color.

Suspenda su uso y consulte a un médico si experimenta dolor ocular, cambios en la visión, enrojecimiento o irritación continua del ojo, o si la condición empeora.

Usar antes de la fecha de caducidad impresa en el envase.

8.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se conoce interacciones con otros medicamentos

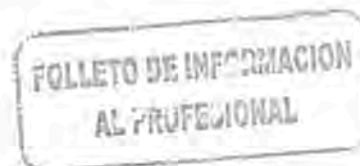
9- USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

No hay datos de estudios específicos sobre el uso de OPTIVE ADVANCED durante el embarazo y la lactancia en humanos, sin embargo, los estudios en animales con carboximetilcelulosa de sodio (CMC) no han demostrado ningún efecto dañino en el embarazo. Los estudios en animales utilizando glicerina no han mostrado evidencia de teratogenicidad (SIDS de la OCDE, 2002).

OPTIVE ADVANCED tampoco ha sido estudiado en mujeres en periodo de lactancia. No se espera que OPTIVE ADVANCED tenga una absorción sistémica significativa, por lo que no se excreta en la leche materna humana.

10.- USO PEDIÁTRICO

No se ha demostrado su seguridad ni eficacia en pacientes pediátricos



11.- USO GERIÁTRICO

En general, no se observaron diferencias entre los pacientes ancianos y otros adultos en la seguridad o eficacia (CSR AG9965-001 y 002-AG9965).

12 EFECTOS EN LA HABILIDAD DE MANEJAR O USAR MAQUINARIA

OPTIVE ADVANCED puede causar visión borrosa transitoria, ello puede alterar la capacidad para conducir o manejar máquinas. El paciente debe esperar hasta que su visión se aclare antes de conducir o utilizar maquinaria.

13.- REACCIONES ADVERSAS

Resumen de las reacciones adversas registradas en los estudios AG9965-001, AG9965-002 y 001-10146X (> 2%) para pacientes del grupo de tratamiento con OPTIVE ADVANCED.

Sistema clasificación de órgano	AG9965-001* N=47	AG9965-002** N=95	10146X-001*** N=105
Trastornos oculares/de la visión			
Sensación anormal en el ojo	No se reportaron reacciones adversas en este estudio	2 (2.1%)	0
Irritación ocular, molestia,dolor		6 (6.3%)	6 (5.7%)
Vision borrosa		3 (3.2%)	3 (2.9%)
Agudeza visual reducida		7 (7.4%)	0

* 1 semana de estudio

** 3 meses de estudio

*** 1 mes de estudio

14.-SOBREDOSIS

Carboximetilcelulosa de sodio es farmacológicamente inerte y no se absorbe sistémicamente. No es esperable una intoxicación sistémica por sobredosis tópica con OPTIVE ADVANCED. Si accidentalmente se llegase a ingerir, tampoco son esperables efectos tóxicos sistémicos.

15.-PROPIEDADES FARMACODINAMICAS

No se desarrollaron estudios de farmacología clínica con OPTIVE ADVANCED.



Carboximetilcelulosa de sodio no tiene actividad farmacológica mediada por receptores. El mecanismo de acción esta basado en sus propiedades físicas, las que proporcionan un efecto lubricante con un tiempo de residencia prolongado en el ojo.

Carboximetilcelulosa de sodio aumenta la viscosidad de las lágrimas y tiene propiedades pseudo-elásticas (Ej. Dilución por corte o "shear-thinning"). Aún cuando carboximetilcelulosa de sodio es un polímero iónico que contiene grupos carboxilo e hidroxilo, su estructura química es similar a la mucina, presente en la película lagrimal, y por lo tanto tiene propiedades mucoadhesivas. Estas propiedades promueven y prolongan el tiempo de residencia en el ojo, aliviando los síntomas de la deficiencia lagrimal.

El mecanismo de acción de la glicerina en gotas para los ojos también se basa en sus propiedades físicas. No tiene acción farmacológica mediada por receptores. En los EE.UU., la glicerina se describe como un demulcente oftálmico, un agente que se aplica tópicamente al ojo para proteger y lubricar las superficies de membranas mucosas y aliviar la sequedad y la irritación.

El modo de acción de polisorbato 80 en gotas para los ojos se basa en sus propiedades físicas, sin tener acción farmacológica mediada por receptor alguno. En los EE.UU., el polisorbato 80 se describe como un demulcente oftálmico, un agente que se aplica tópicamente al ojo para proteger y lubricar las superficies de membranas mucosas y aliviar la sequedad y la irritación.

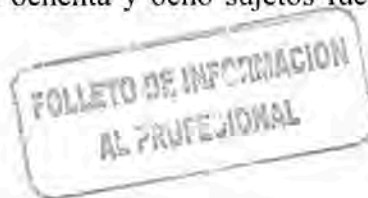
Estudios Clínicos

AG9965-001

Es un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de tres tratamientos, tres periodos, y cruzado para comparar la seguridad y tolerancia de dos Emulsiones de próxima generación (NGE, Actualmente Optive Advence) formuladas en gotas oftálmicas y dosis múltiples (9963X y 9965X) con "REFRESH DRY EYE THERAPY® (DET)" gotas lubricantes de ojos (9524X) en sujetos con síntomas leves, moderados o graves de ojo seco. Cuarenta y siete sujetos fueron asignados al azar y todos completaron el estudio. No hubo diferencias significativas entre los grupos de secuencias en cuanto a edad, sexo o raza. En todas las 8 preguntas de tolerabilidad, las 2 formulaciones NGE se muestran mejor toleradas que DET. En 4 de las preguntas, se produjo un efecto de tratamiento estadísticamente significativo: 1) ¿Qué tan cómodo es la gota en el ojo? ($P = 0,027$), 5) ¿Cuán pegajosa siente usted la gota en el ojo? ($P = 0,025$), y 6) ¿Cuanta falta de definición en la visión tiene usted con la gota en el ojo? ($P = 0,001$), 7) ¿Cuánto ardor / escozor tiene usted con la gota en el ojo? ($P = 0,008$). En estas 4 preguntas, para las comparaciones pareadas entre gotas, ambas formulaciones NGE fueron significativamente mejores ($p \leq 0,022$) de DET con excepción de la formulación de aceite ricino/de oliva en cuestión 5 (pegajosidad, $p = 0,116$). En general, en las 2 formulaciones NGE candidatas se encontró que tenían una tolerabilidad superior al producto DET.

AG9965-002

Un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado para comparar la seguridad, eficacia y tolerancia de dos Emulsiones de próxima generación (NGE) frente a la Formulacion para gotas oftálmicas "REFRESH DRY EYE THERAPY® (DET)" durante tres meses en sujetos con enfermedad de ojo seco. Doscientos ochenta y ocho sujetos fueron aleatorizados en el



estudio: NGE Ricino / Aceite de Oliva (97), NGE aceite de ricino (95), o DET (96). De ellos, 256 sujetos (88,9%) completaron el estudio de 3 meses. En la población con síndrome de ojo seco medio a severo, la principal intención de tratamiento apuntó al análisis de evaluación subjetiva de los síntomas de sequedad (SESoD) el análisis mostró que las fórmulas candidatas NGE e 9965X y 9963X son “no-inferiores” a DET (9524X) en la reducción de la puntuación de SESoD. Además, los análisis por protocolo de SESoD y los resultados globales de las variables secundarias de eficacia (OSDI, TBUT) apoyan esta conclusión. La tolerancia, la aceptación y el patrón global de acontecimientos adversos en este estudio favoreció a la fórmula con aceite de ricino (9963X).

10146X-001

Un estudio multicéntrico, con investigador ciego, aleatorizado, de 4 grupos paralelos durante 1 mes. La formulación de OPTIVE ADVANCED de dosis unitaria (10146X) se comparó con Optive UD (9818X) (análisis primario). Este estudio también incluyó hipótesis secundarias / análisis que incluyeron OPTIVE ADVANCED multi-dosis (9963X) y Optive™ lubricante ocular en Gotas Multidosis (Optive MD - 9689X).

Un total de 315 sujetos fueron aleatorizados en el estudio: OPTIVE ADVANCED dosis unitaria (10146X) (105); Optive UD (103); OPTIVE ADVANCED multi-dosis (9963X) (51); o MD Optive (56) y se incluyen en la población con intención de tratamiento (ITT). De éstos, 310 (98,4%) completaron 1 mes de estudio, y 305 sujetos fueron incluidos en la población de estudio por protocolo (PP). Los sujetos con síntomas leves, moderados o graves de la enfermedad de ojo seco, y con tiempo reducido de ruptura lagrimal y algunos con tinción corneal o conjuntival fueron reclutados. Los sujetos fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:2:1:1 (OPTIVE ADVANCED dosis unitaria (10146X): Optive UD: OPTIVE ADVANCED multi-dosis (9963X): MD Optive, respectivamente), y se estratificó por puntuación basal OSDI (leve / moderada los síntomas puntuación = de 18 a 32; síntomas graves de puntuación => 32 a 65). La medida principal de eficacia fue la puntuación OSDI. Las medidas secundarias de eficacia fueron TBUT tinción corneal y conjuntival y prueba Schirmer (con anestesia). Otras medidas de eficacia fueron la aceptabilidad y cuestionarios del estudio respecto del uso del producto. Las variables de seguridad incluyeron registro de eventos adversos, biomicroscopia, y la agudeza visual a distancia. Las visitas de estudio fueron el día 1 (línea de base), los días 7 y 30/salida temprana. En la población con síndrome del ojo seco leve a severo, el principal análisis ITT de OSDI que apoya OPTIVE ADVANCED dosis unitaria (10146X) no es inferior a Optive UD en la reducción de la puntuación OSDI. Además, los análisis por protocolo de OSDI y los resultados globales de las variables secundarias de eficacia apoyan estas conclusiones. La tasa de eventos adversos para OPTIVE ADVANCED dosis unitarias (10146X) fue baja y similar a Optive UD, Optive MD y OPTIVE ADVANCED multi-dosis (9963X). Esto sustenta el perfil de seguridad de la fórmula de OPTIVE ADVANCED dosis unitaria (10146X) en uso clínico, confirmando además la seguridad de la fórmula de OPTIVE ADVANCED multi-dosis (9963X)



16 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No se han realizado estudios farmacocinéticos. Carboximetilcelulosa sódica es farmacológicamente inerte y no se absorbe sistémicamente, no se esperan problemas relativos a la seguridad de su uso con la aplicación tópica de OPTIVE ADVANCED.

La glicerina es una molécula pequeña que se encuentra en el organismo como un compuesto metabólico natural. Se espera que debido a las bajas concentraciones presentes en OPTIVE ADVANCED, la glicerina se diluya en el pool natural existente en el cuerpo, sin ningún efecto significativo (Landau, 1999).

Polisorbato 80 también es farmacológicamente inerte y no se absorbe a nivel sistémico, por lo que tampoco son esperables problemas de seguridad derivados de la absorción por aplicación tópica de éste.

17 DATOS DE SEGURIDAD PRE CLÍNICA

Se realizó estudio de toxicidad ocular durante 1 mes con la formulación 9965X en conejos (Allergan estudio número TX09021). La formulación 9965X contiene 0,175% de aceite de ricino, más 0,075% de aceite de oliva, mientras OPTIVE ADVANCED (9963X) contiene 0,25% de aceite de ricino sin aceite de oliva. Todos los demás componentes de las dos formulaciones son idénticos. Los conejos recibieron instilaciones tópicas oculares con formulación 9965X sola (2 gotas, 8X/day), formulación 9965X (2 gotas, 4X/day) concomitante con Restasis® (1 gota, 2 veces al día), o Restasis® solo (1 gota, 2 veces al día) durante 28 días consecutivos. La formulación 9965X administrada sola o concomitante con Restasis® fue bien tolerada en este estudio.

Demostración de la tolerancia ocular de formulaciones oculares en emulsión que contienen una concentración de aceite de ricino mayor en comparación con OPTIVE ADVANCED (9963X) fue proporcionada por otros estudios no clínicos de toxicidad ocular.

Un estudio de sensibilización de la piel en ratones se llevó a cabo con la formulación 9965X (estudio Allergan número TX09037). La formulación 9965X no causó sensibilización de la piel.

Estudios de Carcinogénesis y Mutagénesis

No se observó evidencia de carcinogenicidad en estudios orales en ratas y ratones que recibieron dosis de CMC que van desde aproximadamente 1000 mg / kg / día a 10.000 mg / kg / día (Santos, 1986). Inyecciones subcutáneas semanales de 1 ml de 2% de CMC (equivalente a 20 mg / día) en ratas durante 73 semanas, produjo fibrosarcomas en el sitio de inyección con depósitos de CMC que se encuentran en los sitios de inyección. La malignidad local fue más probablemente debido a la irritación crónica (Irving, 1973). No hay efectos mutagénicos observados con CMC en la prueba de Ames con o sin activación (Santos, 1986).



La glicerina no fue genotóxica en el test Ames de mutagenicidad de células de mamíferos y pruebas de aberraciones cromosómicas (SIDS de la OCDE, 2002). No hay evidencia de carcinogénesis en estudios con roedores con glicerina (SIDS de la OCDE, 2002).

Estudios de Fertilidad

No se observó efectos sobre la fertilidad en un estudio multigeneracional en ratas con dosis de hasta 1000 mg / kg / día de CMC. Las dosis en ratas fueron de aproximadamente 16.000 veces mayor que la máxima exposición clínica esperada de 0,06 mg / kg / día (en 6 gotas / ojo / día en una persona kg 50), suponiendo que toda la dosis se absorbe (Irving, 1973).

18 OBSERVACIONES ESPECIALES

El producto debe ser desechado después de la fecha de caducidad indicada en el envase. No dejar al alcance de los niños. Manténgase en un lugar fresco y seco. Cierre bien el envase cuando no este en uso.

19 REFERENCIAS

Informes de estudios clínicos

Allergan, Inc. RSE AG9965-001 (de fecha 19 ago 2010): un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de tres tratamientos, tres periodos, cruzado para comparar la seguridad y tolerabilidad de dos Emulsiones de próxima generación (ESN) en formulaciones de dosis múltiples en gotas oculares (9963X y 9965X) con "REFRESH DRY THERAPY" (DET) Gotas lubricantes oculares (9524X) en sujetos con síntomas leves, moderados o graves de ojo seco.

Allergan, Inc. RSE AG9965-002 (de fecha 15 de diciembre de 2010): un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado para comparar la seguridad, eficacia y aceptabilidad de dos Emulsión de próxima generación (ESN) Formulaciones de gotas oculares "REFRESH DRY THERAPY" (DET) durante tres meses en sujetos con enfermedad de ojo seco.

Allergan, Inc. RSE 10146X-001 (de fecha 27 de junio de 2012): un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado, de 4 brazos, de grupos paralelos para evaluar la seguridad, eficacia y aceptabilidad de una Formulación de colirio en dosis unitaria en sujetos con enfermedad del ojo seco.



