

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

DAEQOS

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Ciclosporina

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Emulsión oftálmica

Fórmula:

Cada mL contiene:

Ciclosporina 0.5 mg

Vehículo cbp 1.0 mL

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Inmunomodulador y antiinflamatorio oftálmico.

DAEQOS actúa como un inmunomodulador, agente antiinflamatorio y un inhibidor directo de la apoptosis epitelial. Está indicado para el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca de moderada a grave, mantiene la secreción normal de lágrimas y la integridad de la superficie ocular, al tiempo que proporciona alivio de los síntomas asociados con la sequedad ocular.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA**Farmacocinética**Absorción y distribución clínica:

Las concentraciones sanguíneas de ciclosporina A se midieron usando un método específico de cromatografía líquida de alta presión con espectrometría de masas con un límite inferior de cuantificación de 0.1 ng/ml (informe de estudio PK-96-004).

En un estudio de fase 2 del rango de dosis (192371-001) los pacientes recibieron vehículo, 0.05, 0.1, 0.2 o 0.4% BID de ciclosporina en ambos ojos durante 12 semanas. Se tomaron muestras de sangre a las 1, 2 y 4 horas después de la última (semana 12) dosis de 3 pacientes por dosis.

La concentración sanguínea máxima en cualquier paciente fue de 0.158 ng/ml, y se observó a las 2 horas después de la última dosis de un paciente tratado con BID en ambos ojos con emulsión al 0.4% de ciclosporina durante 12 semanas. No hay muestras de sujetos tratados con ciclosporina al 0.05% que mostraran valores por encima del nivel más bajo de cuantificación en cualquier momento (informe de estudio PK-96-018).

Se tomaron muestras de sangre de 131 pacientes (de 405 pacientes inscritos) en sitios preseleccionados para la cuantificación de ciclosporina en el estudio 192371-002. Los pacientes fueron instilados con 1 gota de ciclosporina al 0.05 o 0.1% o un vehículo dos veces al día en cada ojo durante 6 meses. En el mes 6, los pacientes del grupo de tratamiento con vehículo se cambiaron a ciclosporina al 0.1% dos veces al día durante los

6 meses restantes. Las muestras de sangre se recogieron inmediatamente antes de la dosis matutina de 113 pacientes en el mes 1, 94 pacientes en el mes 6 y 82 pacientes entre los meses 9 y 12 (mes 9-12).

De las 224 muestras de sangre recogidas de 113 pacientes tratados con ciclosporina, solo 7 muestras de 7 pacientes diferentes recibiendo un 0.1% de ciclosporina tenían un producto cuantificable. Tres de estas muestras fueron recolectadas en el mes 1, 3 y 6 y una en el mes 9-12. Una concentración fue de 0.299 ng/ml y las otras 6 fueron ≤ 0.144 ng/ml. Las concentraciones en las otras 217 muestras, incluidas todas las recogidas de pacientes tratados con ciclosporina al 0.05%, estaban por debajo del límite de cuantificación de 0.1 ng/ml (BLQ).

También se tomaron muestras de sangre de 26 pacientes en ambos grupos de tratamiento durante un período de 12 horas en el mes 9-12. Las muestras se tomaron a la hora 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 posterior a la dosis. De las 208 muestras posterior a las dosis recogidas de 26 pacientes tratados con ciclosporina durante un intervalo de dosis única, solo 3 muestras de 3 pacientes diferentes, todas tratadas con un 0.1% de ciclosporina, tenían un producto cuantificable. Estos fueron: 0.102 ng/ml a 1 hora, 0.104 ng/ml a las 2 horas y 0.105 ng/ml a las 3 horas. Las concentraciones en las otras 205 muestras, incluidas todas las muestras recogidas de pacientes tratados con ciclosporina al 0,05%, fueron BLQ (informe de estudio PK-99-048).

Mediante la comparación, la administración sistémica de ciclosporina A, cápsulas de gelatina a una dosis de 189 ± 69.8 mg/día durante 4 semanas para la psoriasis, produjeron concentraciones en sangre (media $\pm$ DE) que estaban en un rango de 74.9 ± 46.7 ng/ml a una $C_{\max}$ de 655 ± 186 ng/ml ($N = 18$). Cuando se usaron para el tratamiento de la artritis reumatoide a una dosis de 182 ± 55.6 mg/día ($N = 23$) los resultados fueron similares con una concentración en sangre de 96.4 ± 37.7 ng/ml y una $C_{\max}$ de 728 ± 263 ng/ml.

La $C_{\max}$ en la sangre de la ciclosporina A durante el uso oftálmico tópico de las emulsiones de ciclosporina BID es más de 1,000 veces menor que las medidas durante el tratamiento para no poner en peligro la vida. Además, las concentraciones en sangre de ciclosporina estuvieron por debajo del nivel de cuantificación en todas las muestras de pacientes que recibieron gotas oculares de ciclosporina al 0.05%. Como resultado de estos hallazgos no se esperan eventos adversos sistémicos después del uso tópico de ciclosporina.

Metabolismo:

La ciclosporina se metaboliza ampliamente después de una administración sistémica por el sistema enzimático del citocromo P-450 III-A del hígado y, en menor medida, en el tracto gastrointestinal y en el riñón. Se han identificado al menos 5 metabolitos de bilis humana, heces, sangre y orina. La actividad biológica de los metabolitos y sus contribuciones a la toxicidad son considerablemente más bajas que las del compuesto original.

Eliminación:

Solo el 0.1% de una dosis sistémica se excreta en la orina como fármaco sin cambios.

La eliminación es principalmente biliar, con solo el 6% de la dosis (fármaco original y metabolitos) excretada en la orina. Ni la diálisis ni la insuficiencia renal alteraron significativamente el aclaramiento de la ciclosporina.

Farmacocinética en situaciones clínicas especiales:Estudios pediátricos:

No se han realizado estudios en pacientes pediátricos porque el ojo seco es frecuente en sujetos en la mediana edad en adelante.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. La falta de absorción sistémica sugiere fuertemente que no hay razón para esperar una alta incidencia de reacciones adversas al fármaco en esta población, y por esta razón no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas.

Pacientes con insuficiencia renal:

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia renal. La falta de absorción sistémica sugiere fuertemente que no hay razón para esperar una alta incidencia de reacciones adversas al fármaco en esta población, y por esta razón no se han realizado estudios de interacciones medicamentosas.

FarmacodinamiaMecanismo de acción:

La queratoconjuntivitis sicca (enfermedad crónica del ojo seco) es un síndrome de múltiples etiologías, que tienen en común una base inmunoinflamatoria de las glándulas lagrimales y la superficie ocular.

La ciclosporina demuestra su actividad inmunomoduladora/antiinflamatoria al inhibir la activación de NF- κ B, que es un factor nuclear involucrado en la regulación de los genes en la respuesta inmune y proinflamatoria de las citoquinas, como TNF, IL-1, IL-2 e IL-8 (Meyer et al, 1997; Boss et al, 1998). Previene la síntesis y/o secreción de varias citocinas TH1 proinflamatorias tales como IL-2, IL-6, IFN- γ (Schliephake et al, 1997, Mitruka et al, 1998), IL-8 (Svecova et al, 1998), y TNF-alfa (Pette et al, 1997), también se sabe que regulan progresivamente la secreción de citoquinas antiinflamatorias de tipo TH2, incluida IL-13 (Van der Pour Kraan et al, 1996). IL-13 es conocida como una de las proteínas fundamentales involucradas en la regulación de la producción de TH2 (citocina antiinflamatoria).

La ciclosporina es un fármaco inmunomodulador potente pero selectivo que, aunque afecta a una serie de mecanismos inmunes, deja intactas las funciones críticas de la inmunidad del huésped (Betin et al, 1990, Kahan et al, 1983). Los cambios en la superficie ocular pueden ser reconocidos por las células T así como por las células B, los fagocitos y otras células de respuesta inmune (Borel et al, 1996; Kahan, 1989). La evidencia de apoyo para la integridad inmune de la superficie ocular se demuestra por la ausencia de infecciones oculares oportunistas encontradas en estudios realizados en humanos y animales de experimentación.

Estudios clínicos:

Estudios 192371-002, 192371-003, 192371-501 (fase 3).

Los estudios son multicéntricos, doble ciego, aleatorizado, controlado por vehículo, de grupos paralelo donde se estudió la seguridad y eficacia de la emulsión oftálmica de ciclosporina al 0.05% y 0.1% administrando una gota en cada ojo dos veces al día en pacientes con KCS. de leve a moderado. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ciclosporina al 0.05% o 0.1% o a su vehículo común (que contenía 1.25% de aceite de ricino), en una proporción de 1: 1: 1. En estos estudios, después de una fase de tratamiento a ciegas con una duración de 6 meses, todos los pacientes fueron elegidos para continuar con el tratamiento con ciclosporina [los que inicialmente fueron asignados al tratamiento con el vehículo se cambiaron ciegamente a ciclosporina al 0.1%].

El diseño del estudio comprendió una fase de 2 semanas, en la que se instruyó a los pacientes a dejar de usar su medicación actual con KCS y usar solo Refresh® en ambos ojos de acuerdo con sus necesidades. Estos pacientes que aún cumplían los criterios de inclusión entraron en una fase de tratamiento a ciegas, un vehículo controlado de 6 meses. En esta fase, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a ciclosporina al 0.05% o al 0.1% o su vehículo común (que contiene 1.25% de aceite de ricino), 1 gota en cada ojo diario durante 6 meses.

El uso de Refresh® podría haber continuado durante esta fase. Sin embargo, se les indicó a los pacientes que dejaran de usarlo 1 semana antes de la visita del cuarto mes y, a partir de esta visita, intentar restringir el uso de Refresh® a menos de 8 veces por día durante el resto de la prueba. Las visitas y evaluaciones durante la fase de tratamiento a ciegas se realizaron desde el comienzo y en los meses 1, 3, 4 y 6.

Todos los estudios demostraron la eficacia de la emulsión oftálmica de ciclosporina al 0.05% y al 0.1% en el tratamiento de pacientes con KCS moderado a severo.

La mejora de los valores de inicio en ambas variables de eficacia, objetiva y subjetiva, fue evidente desde el primer mes del tratamiento. La superioridad estadística sobre el vehículo se demostró para algunos parámetros en algunos puntos de tiempo en todos los estudios. El vehículo no superó la ciclosporina en ningún punto.

Para la variable de eficacia primaria de la tinción corneal, hubo mejoras estadísticamente significativas desde el comienzo de cada grupo en tratamiento en cada visita en cada estudio. Dentro de cada estudio, la mejora con cada concentración de la emulsión de ciclosporina fue numéricamente mayor que con cada vehículo en todo momento, alcanzando significación estadística en algunos.

Extensiones de los estudios:

Se realizó una fase de extensión de 6 meses para los estudios 002 y 003; durante este tiempo, los pacientes, que previamente fueron asignados para recibir tratamiento con ciclosporina continuaron con el tratamiento en la misma dosis, mientras que los pacientes asignados al vehículo se cambiaron al manejo ciego de ciclosporina al 0.1%. Este grupo se retuvo en la extensión de fase del estudio para proteger a los ciegos del tratamiento del estudio.

Los pacientes que completaron 12 meses en los estudios 002 y 003 fueron elegidos para participar en un estudio abierto de seguimiento a largo plazo, 192371-005, en el que todos los pacientes recibieron ciclosporina al 0,1% durante un total de hasta 4 años.

En el estudio 501, la extensión de la fase fue de 18 meses, para una duración total del tratamiento de 24 meses. De forma similar a los estudios 002 y 003, estos pacientes asignados al vehículo en el período de tratamiento inicial se cambiaron al tratamiento a ciegas de ciclosporina al 0.1%. Los pacientes que completaron 24 meses en el estudio 501 fueron elegidos para participar en el estudio de seguridad seguimiento, etiqueta abierta, a largo plazo, 192371-502, en el que todos los pacientes recibieron ciclosporina al 0.05%. Este estudio se planeó durante 24 meses, pero se completó antes. Solo 138 de los 250 pacientes planificados fueron asignados, 133 completaron 6 meses y 66 completaron 12 meses.

Todos los resultados de las extensiones del estudio indican que la mejoría inicial y posterior de los signos y síntomas de KCS se mantuvo con el tratamiento con ciclosporina. En el estudio 501, por ejemplo, los resultados de tinción corneal mejoraron con el tiempo, alcanzando una reducción del 43% en el inicio después de 24 meses de tratamiento con ciclosporina al 0.05%.

Análisis de la información agrupada:

Los tres estudios clínicos de fase 3 (002, 003 y 501) tienen un diseño básico idéntico. Los estudios clínicos mostraron superioridad de la ciclosporina sobre el vehículo, la desviación estándar relativamente grande encontrada en los estudios significa que generalmente no se demostró la significancia estadística, aunque aparentemente hubo diferencias marcadas en la media de las respuestas entre los grupos tratados con ciclosporina y el vehículo. Se realizaron análisis de eficacia post hoc de toda la población en la fase 3 a los 6 y 12 meses para proporcionar información sobre esta gran población.

Las principales conclusiones de esta información agrupada a los 6 meses (N = 436 para ciclosporina al 0.05%, N = 442 para el vehículo) son las siguientes:

- El cambio promedio desde el inicio de la tinción corneal mostró resultados estadísticamente significativos a favor de ambas formulaciones de ciclosporina en comparación con el vehículo en los meses 3, 4 y 6. Estos resultados muestran que los efectos clínicamente beneficiosos de la ciclosporina en el epitelio corneal (ejemplo: aproximación de los efectos a una reducción promedio de 1 grado en la escala de Oxford) se presentan durante tres meses de tratamiento, y los efectos son persistentes y, de hecho, aumentan mes a mes.
- El porcentaje de "respondedores a la tinción corneal", por ejemplo, aquellos pacientes en los que se observó una reducción de 1 grado en la escala de Oxford, siempre fue mayor para los grupos de ciclosporina en comparación con el vehículo y alcanzó significación estadística para ciclosporina al 0.05% a 3, 4 y 6 meses; Este hallazgo es importante ya que los oftalmólogos consideran que una reducción de 1 grado es clínicamente significativa cuando se evalúa la respuesta al tratamiento.

- Desde el principio, el cambio promedio en Schirmer con anestesia mostró una superioridad numérica para ambas preparaciones de ciclosporina en el vehículo al mes 3 y diferencias estadísticamente significativas a favor de ambas formulaciones de ciclosporina en comparación con el vehículo en el mes 6 (esta evaluación no se realizó en los meses 1 o 4).
- Se observó una reducción en el uso promedio diario de Refresh® en todos los grupos. Se observó superioridad numérica para ambas preparaciones de ciclosporina en las visitas de seguimiento. La diferencia fue estadísticamente significativa a favor de la ciclosporina al 0.05% en el mes 6. Estos resultados sugieren fuertemente una superioridad del 0.05% en estas condiciones difíciles; Se puede considerar como un tratamiento, ya que permite una mejora al tiempo que fomenta la reducción del uso concomitante de lágrimas artificiales.
- Los cambios promedio desde el comienzo del registro del índice de enfermedad de superficie ocular (OSDI ©) mostraron mejoras estadísticamente significativas en los 3 grupos de tratamiento. Estas mejoras aumentaron con el tiempo. Siempre se presentó una superioridad numérica a favor de los tratamientos con el activo, pero estos no alcanzaron significancia estadística en ningún momento.
- Para los síntomas de ojos secos, se mostraron diferencias significativas a favor de Ciclosporina vs vehículo para la visión borrosa en cualquier momento en las comparaciones por pares para el análisis ITT (Informe de Eficacia 002/003/501, 6 meses). Otros síntomas mostraron mejorías estadísticamente significativas desde el inicio para ambos grupos de ciclosporina y vehículo, no se observaron diferencias de grupo estadísticamente significativas.
- La información conjunta confirma que las mejoras clínicamente significativas en los signos y síntomas de KCS se observan cuando el tratamiento con ciclosporina tópica se extiende a 12 meses. Las diferencias dentro del grupo, por ejemplo, los cambios desde el comienzo hasta el mes 6 y desde el comienzo hasta el mes 12 fueron estadísticamente significativas en ambos grupos de tratamiento para todas las variables analizadas. Además, los cambios del mes 6 al mes 12 fueron estadísticamente significativos en el grupo de ciclosporina al 0.05%, a favor del resultado del 12º mes, para tinción corneal, tinción conjuntival nasal interpalpebral, suma de tinción conjuntival interpalpebral nasal y temporal, suma de tinción conjuntival interpalpebral y corneal (temporal y nasal), OSDI©, evaluación subjetiva de la expresión facial, síntomas compuestos y síntomas individuales, sensibilidad a la luz, resequedad, sensación arenosa, ardor/escozor, dolor y comezón. Estos resultados son particularmente notables ya que muestran un beneficio progresivo de la ciclosporina para casi todas las variables investigadas, cuando el tratamiento se extiende a 12 meses.

Allergan realizó un análisis de respuesta post hoc, observando el porcentaje de pacientes con una mejoría en los resultados de la humectación de Schirmer ≥ 10 mm después de 6

meses de tratamiento. Tal mejora tiene una gran importancia clínica y, sin duda, da como resultado una mejora en la superficie ocular y el alivio de los síntomas. Este análisis se realizó con la intención de tratar a la población modificada para eliminar a los pacientes que tenían mayores violaciones del protocolo (los que usan medicamentos antiinflamatorios o con tapones lagrimales). Este análisis mostró una diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de pacientes con una mejoría en los resultados de la humectación de Schirmer ≥ 10 mm después de 6 meses de tratamiento entre ciclosporina al 0.05% y vehículos en los estudios 002 y 003. En el estudio 501 hubo una tendencia de tasas de respuesta más altas para grupos en tratamiento con ciclosporina al 0.05%, pero los análisis no alcanzaron significancia estadística. Los resultados fueron; sin embargo, considerados como apoyo para los hallazgos en los estudios 002 y 003.

Schirmer con anestesia: Porcentaje de pacientes con mejoría ≥ 10 mm al mes 6* (población modificada de ITT))

Estudio	Ciclosporina 0.05%	Ciclosporina 0.1%	Excipiente/Refresh®	Valor p
192371-002	20 (18%)	10 (9%)	8 (8%)	p <0.05
192371-003	15 (12%)	11 (9%)	2 (2%)	p <0.01
192371-501	7 (6%)	9 (8%)	4 (3%)	NS

NS = No significativo.

* valores p entre los grupos de la prueba de Cochran-Mantel Haenzel con asociación general utilizando las tablas de los resultados.

Para justificar la selección de un aumento en la puntuación de Schirmer a los 6 meses, independientemente de la rama de tratamiento, se realizó un análisis del porcentaje de sujetos con un resultado de tinción corneal de 0, agrupados por los resultados absolutos de Schirmer en ese momento; La mayoría de los sujetos con altos resultados de Schirmer no mostraron tinción a los 6 meses. El cuarto estudio (002) mostró una tendencia a favor de una menor tinción corneal en el grupo con el mayor resultado de Schirmer.

El resultado de esta validación mostró que la disminución de la tinción corneal es un parámetro clínicamente relevante al realizar una base de datos de pacientes con ojo seco y sujetos normales. Los resultados de validación mostraron que los pacientes con menor severidad de tinción corneal tuvieron resultados significativamente más altos de Schirmer, indicando una mayor producción de lágrimas, un uso significativamente menor de lágrimas artificiales y una OSDI significativamente más baja y mayores resultados de NEI VFQ-25 (Cuestionario validado relacionado con la visión de calidad de vida), indicando menos discapacidad debido al ojo seco que los pacientes con tinción corneal más severa. Estos hallazgos confirman que los resultados de la tinción de la córnea, como los resultados de Schirmer, son parámetros clínicamente relevantes para determinar la eficacia en las terapias de ojo seco.

La conclusión de esta información es que el aumento en la producción de lágrimas permite la reducción de la tinción corneal, que a largo plazo causa menos daño en la superficie y una mayor comodidad del ojo. La información conjunta del análisis de los estudios pivotaes resumidos anteriormente, en los que las reducciones estadísticamente significativas en la tinción de la córnea para ambos grupos de ciclosporina y la reducción en el uso de REFRESH® para la ciclosporina al 0.05%, respaldan este hallazgo.

Pruebas de terceros en estudios de fase 3:

KCS, en pacientes con y sin síndrome de Sjögren, es una enfermedad inflamatoria de la superficie ocular basada en la inmunidad (Power et al, 1993, Stern et al, 1998).

La infiltración linfocítica de la glándula lagrimal causa atrofia y destrucción de la función glandular, en pacientes con y sin síndrome de Sjögren, lo que indica un proceso inflamatorio progresivo y crónico (Sanders y Graham, 1998, Williamson et al, 1997), que indica un componente inflamatorio para la sequedad enfermedad ocular; ninguno de los parámetros usados en los estudios de ojo seco mide directamente la inflamación, estos evalúan los síntomas y no la enfermedad subyacente.

En pacientes con ojos secos, el número de células globet se reduce en comparación con pacientes con ojos normales (Ralph, 1975, Gilbard, 1986, Pflugfelder et al 1997). Se considera que las células Globet son la principal fuente de síntesis y secreción de mucina, la capa más interna de la película lagrimal (Tseng, 1986). La humectabilidad y la integridad de la superficie ocular dependen en gran medida de la presencia de una cantidad suficiente de mucina.

Para continuar evaluando la eficacia de la ciclosporina centrándose en el efecto antiinflamatorio, se llevaron a cabo investigaciones adicionales de marcadores del proceso antiinflamatorio como parte de la evaluación planificada para investigar posibles mecanismos donde la ciclosporina ejerce su eficacia en KCS y más allá de la proporcionada por su vehículo.

Citometría de flujo para marcadores relacionados con la inmunidad:

En el estudio 501 se tomaron muestras de citología y se sometieron a citometría de flujo para cuantificar la expresión de marcadores de inflamación y apoptosis utilizando el epitelio conjuntival, confirmar la presencia de inflamación en KCS y monitorear estos marcadores. Las muestras se tomaron al inicio o punto de partida, y después de 3 y 6 meses en la fase de tratamiento a ciegas.

HLA-DR es un importante marcador inmuno-relacionado, normalmente expresado por células inmunocompetentes, y que está regulado en células epiteliales en trastornos autoinmunes e inflamatorios (Baudouin et al, 1992). La elevación de HLA-DR en las células conjuntivas de sujetos con ojos secos en comparación con las células de sujetos normales se confirmó mediante análisis de citometría de flujo (Baudouin et al, 1997).

En este estudio, los niveles sobreexpresados de HLA-DR se observaron al principio en mayor grado en el síndrome de Sjögren en comparación con los pacientes que no tenían síndrome de Sjögren (Brignole et al, 2000). Hubo reducciones estadísticamente significativas para HLA-DR en ambos grupos de ciclosporina en los meses 3 y 6. Estas

reducciones fueron estadísticamente significativas frente a vehículo en el grupo de ciclosporina al 0.05% en los meses 3 y 6.

Por otro lado, en un informe de seguimiento publicado, se observaron nuevas reducciones en HLA-DR en ambos grupos de ciclosporina a los 12 meses. (Baudouin y otros, 2002). Se considera que esta investigación muestra claramente que el tratamiento con ciclosporina reduce la expresión de marcadores inflamatorios por las células epiteliales conjuntivales (Brignole et al, 2001).

Biopsia conjuntival para la investigación de células caliciformes (Globet):

El grosor total de las biopsias conjuntivales se tomó de pacientes en sitios de investigación seleccionados en los estudios 002 y 003 al inicio y al mes 6. Las biopsias se obtuvieron de 16 pacientes sin síndrome de Sjögren KCS (NSS-KCS), 12 con síndrome de Sjögren y 11 de sujetos controlados. Inicialmente, el número de células caliciformes se redujo significativamente en ambas poblaciones en comparación con los sujetos control normales ($p < 0,001$) (Kunert et al, 2002).

No hubo diferencias entre los grupos de ciclosporina del 0.05% y 0.1%, por lo tanto, los resultados fueron combinados. Después de 6 meses de tratamiento, el número de células caliciformes para los pacientes del grupo NSS-KCS aumentó en un 234% en el grupo de ciclosporina y se redujo en un 114% en el grupo de vehículos. Para los pacientes con SS-KCS, el aumento correspondiente al grupo de ciclosporina fue del 198% y la reducción en el grupo de vehículos fue del 75% (Kunert et al, 2002).

Las células caliciformes son los principales productores de mucina en la película lagrimal que previene la formación de puntos secos asociados con KCS. Una reducción en su número es un indicador primario de daño a la superficie ocular. Es más probable que la pérdida de células caliciformes en el ojo seco esté relacionada con una estimulación crónica de la inflamación.

Este estudio confirma que la densidad de las células caliciformes en la superficie ocular se reduce en KCS, y demuestra un aumento significativo en su número después de un tratamiento tópico con ciclosporina.

Biopsia conjuntival para marcadores de linfocitos y activadores:

Las biopsias tomadas de pacientes en los sitios de investigación seleccionados en los estudios 002 y 003 también se evalúan al comienzo y al mes 6 para los marcadores linfocitarios CD3, CD4 y CD8, y para los marcadores de activación de los linfocitos CD11a y HLA. -DR.

CD3, CD4 y CD8 son proteínas complejas que se expresan en diferentes subconjuntos de células T (CD3 para células T totales, CD4 para células T auxiliares y Cd8 para células T citotóxicas), mientras que CD11a es un anticuerpo expresado en todos los leucocitos, incluidos linfocitos B y T.

En general, hubo una reducción en el inicio del número de células positivas para CD3, CD4 y CD8 con ambos grupos de ciclosporina y un aumento en el grupo de vehículos. Estos cambios no alcanzaron significancia estadística.

Se observó significancia estadística de las diferencias entre los grupos con ambos marcadores, CD11a ($p = 0.042$) y HLA-DR ($p = 0.019$), que disminuyó en ambos grupos de ciclosporina y aumentó en el vehículo (informe terciario, biopsias conjuntivales).

Los resultados del marcador apoyan un efecto antiinflamatorio local para la ciclosporina y sugieren que la ciclosporina puede interrumpir cualquier reacción inmune que se lleve a cabo mediante la activación preventiva de la célula T. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este fue un estudio realizado en un pequeño número de pacientes: por lo tanto, no vale la pena mencionar dónde se alcanzó la significancia estadística, y aquellos cambios observados que no alcanzaron significancia estadística podrían haberlo alcanzado en un estudio más largo.

Citología para Interleucina-6 (IL-6):

La interleucina-6 (IL-6) es la principal citocina proinflamatoria secretada por las células T y los macrófagos para estimular la respuesta al trauma, especialmente en quemaduras u otros daños tisulares que causan inflamación. Se ha demostrado que, entre una variedad de citoquinas inflamatorias evaluadas, la IL-6 mostró una mayor elevación en los ojos de sujetos con síndrome de Sjögren en comparación con ojos normales.

Las muestras del epitelio conjuntival se obtuvieron de 36 sujetos en el estudio 003 al comienzo, a los 3 y 6 meses.

El cambio en los niveles de IL-6 se determinó midiendo la tasa de deshidrogenasa IL-6 / gliceraldehído-3-fosfato (G3PDH).

A los 6 meses hubo una reducción en la tasa de IL-6/G3PDH en todos los grupos, que fue estadísticamente significativa para el grupo de tratamiento con ciclosporina al 0.05% ($p = 0.048$) (informe terciario: IL-6). En general, estos resultados apoyan la función de la ciclosporina como un potente regulador beneficioso sobre la superficie ocular del ojo seco de pacientes con y sin síndrome de Sjögren.

VI.CONTRAINDICACIONES

DAEQOS está contraindicado en pacientes con infección ocular activa y en aquellos pacientes con hipersensibilidad previamente demostrada a cualquiera de los ingredientes incluidos en la formulación.

VII.PRECAUCIONES GENERALES

Para evitar la contaminación, no toque la boquilla del vial con el ojo o cualquier otra superficie.

DAEQOS no se ha estudiado en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente.

No administrar con el uso simultáneo de lentes de contacto. Los pacientes con reducción lagrimal generalmente no deben usar lentes de contacto. Retire las lentes de contacto

antes de colocar la solución. Use lentes de contacto de nuevo después de 15 minutos después de administrar DAEQOS.

Uso pediátrico: La seguridad y eficacia de DAEQOS solo se ha estudiado en adultos.

Uso geriátrico: No hay diferencia en seguridad o eficacia que se haya observado entre los jóvenes y geriátricos.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No existen datos adecuados sobre el uso de DAEQOS en mujeres embarazadas. Sin embargo, y en virtud de no tener estudios controlados de DAEQOS en mujeres embarazadas, el medicamento debe administrarse en esta condición solo si es evidentemente necesario, evaluando previamente el índice de riesgo/beneficio. Los estudios en animales han demostrado toxicidad en dosis maternotóxicas.

Madres lactantes

Se sabe que la ciclosporina aplicada sistémicamente se excreta en la leche humana; sin embargo, cuando se administra por vía tópica, no hay evidencia clínica documentada al respecto. Aunque los niveles sanguíneos de Ciclosporina no son detectables, después de la administración ocular (0.05%), se debe tener precaución al administrar DAEQOS a mujeres que están amamantando.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Una combinación de datos pivotales de estudios clínicos de fase III, aproximadamente el 29% de los pacientes tratados, informaron eventos adversos en el primer año (reacciones adversas), la mayoría de ellos fueron oculares, la mayoría fueron de leves a moderados y ninguno fue grave. Los eventos adversos informados con más frecuencia fueron visión borrosa con el 17% de los pacientes en el primer año, con una disminución de hasta el 5% de los informes en el segundo año.

La frecuencia de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos incluyó un total de 436 pacientes tratados con DAEQOS al 0.05%. La frecuencia se definió de la siguiente manera: Muy común ($\geq 1 / 100$, $< 1 / 1,000$), muy raro ($< 1 / 10,000$). Las reacciones adversas detectadas en los datos posteriores a la comercialización no se observaron en ensayos clínicos que se incluyen en una frecuencia desconocida.

Trastornos del Sistema inmune:

Desconocido: Hipersensibilidad.

Desórdenes en el Sistema nervioso:

Comunes: Dolor de cabeza.

Poco comunes: Mareo.

Desorden en la visión:

Muy común: visión borrosa.

Comunes: irritación de los ojos, sensación de cuerpos extraños en el ojo, hiperemia conjuntival / ocular, dolor ocular, picazón en los ojos, secreciones en los ojos, fotofobia, prurito en los ojos, alteración visual (visión borrosa), ojos húmedos.

Poco comunes: queratinitis ulcerativa, edema en los párpados y eritema en los párpados y aumento de las lágrimas. *Desconocido:* hinchazón en los ojos.

Desórdenes gastrointestinales:

Poco comunes: Náusea.

Trastornos en el tejido subcutáneo y la piel:

Poco común: Rash

Desconocido: Urticaria.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios de interacciones de medicamentos.

Los medicamentos que afectan al citocromo P-450 3a pueden alterar el metabolismo de la ciclosporina. No hay absorción sistémica detectable de DAEQOS después de la administración ocular. Por lo tanto, no se espera ninguna interacción del medicamento entre DAEQOS de uso oftálmico y otros compuestos administrados sistémicamente.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE LABORATORIO

No hay estudios que indiquen alteraciones en las pruebas de laboratorio.

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Los efectos se observaron en estudios no clínicos después de la administración sistémica solo a exposiciones consideradas suficientemente excesivas para la máxima exposición humana, lo que indica una pequeña relevancia en el uso clínico.

Estudios de toxicidad subcrónica y crónica: en los estudios experimentales realizados, no se observó ningún grado de toxicidad sistémica u ocular, relacionada con la administración de ciclosporina ocular en perros Beagle en instilación ocular 6 veces al día durante 1 año con varias concentraciones.

La concentración máxima alcanzada en sangre (C_{max}) después de la administración a la dosis de 0.1% tres veces al día, 0.2% dos veces al día y 0.4% seis veces al día fue 0.299, 0.459 y 0.675 ng/ml respectivamente. La concentración máxima en sangre fue inferior a 1.2ng/mL. No hubo una acumulación sistémica marcada de la droga.

En la mayoría de los casos, se informa un malestar ocular transitorio y leve, que dura 30 segundos acompañado de hiperemia conjuntival leve, principalmente a concentraciones de 0.4% de ciclosporina aplicada localmente a los conejos, seis veces al día durante 6 meses.

Estos hallazgos también ocurrieron en conejos que recibieron el vehículo solo. También se produjeron casos esporádicos de iritis leve a moderada, brotes acuosos leves y miosis en los ojos tratados con ciclosporina, principalmente durante la primera semana de tratamiento. La concentración sanguínea máxima (C_{max}) después de una instilación de ciclosporina en dosis de 0.05%, 0.2% o 0.4% 6 veces al día fueron 0.328, 0.997, 0.570 y

1.36 ng/ml, respectivamente. El máximo pico de concentración en sangre fue de 3.75 ng/ml y se observó en un conejo dosificado con ciclosporina al 0.2%.

Hallazgos similares se observaron en un estudio de 3 meses en conejos a los que se les administró ciclosporina en concentraciones de hasta 0.4% por vía tópica 3 veces al día durante 3 meses. La concentración en sangre del grupo de animales de dosis baja tratados con ciclosporina al 0.05% estuvo generalmente por debajo del límite de cuantificación (el límite de cuantificación en los estudios en animales fue de 0.2 ng/ml). La concentración sanguínea máxima (C_{max}) después de la instilación de ciclosporina en dosis de 0.2% y 0.4% TID fue de 1.48 y 0.721 ng/ml, respectivamente. El máximo pico de concentración en sangre de 8.58 ng/ml se observó en un conejo dosificado con ciclosporina al 0.2%. La mayoría de las concentraciones máximas en sangre fueron inferiores a 1.0 ng/mL.

En estudios en conejos y perros, las concentraciones sanguíneas fueron más altas que la concentración sanguínea observada en humanos tratados con emulsión oftálmica tópica de ciclosporina al 0.1% o BID al 0.5% donde la C_{max} era menor que el límite de cuantificación (0.1 ng/mL).

Mutagénesis:

No se ha informado que la ciclosporina sea mutagénica/genotóxica, utilizando pruebas selectivas como: prueba de Ames, prueba V79-HGPRT, prueba de micronúcleo en ratones y hámsters de origen chino, pruebas de aberración cromosómica en médula ósea de hámster, prueba de reparación de ADN en espermatozoides de ratones tratados.

Carcinogenicidad:

Se llevó a cabo un estudio en ratones y ratas macho y hembras de 78 semanas de duración, y el fármaco problema se administró en la dieta a dosis de 1, 4 y 17 mg/kg/día; Encontrándose evidencia de una tendencia estadísticamente significativa en la aparición de linfomas linfocíticos y una incidencia de carcinoma hepatocelular en sujetos machos principalmente en el rango de dosis intermedias.

Otro estudio en ratas de 24 meses de duración, por vía oral, con dosis de 0.5, 2 y 8 mg/kg/día, se informó de adenomas celulares de islotes pancreáticos que excedían el control de la dosis baja; sin embargo, se debe mencionar que las dosis bajas en ratones y ratas son aproximadamente de 1000 a 500 veces mayores, respectivamente, que la dosis diaria en humanos de una gota (35 µl) de ciclosporina al 0.05% 2 veces al día, en cada ojo que corresponda a una concentración de 0.001 mg/kg, suponiendo que la dosis fue completamente absorbida.

Teratogenicidad:

Se encontró que la ciclosporina no es teratogénica en las pruebas de los sistemas apropiados. Las ratas con hasta 17 mg/kg/día y los conejos con hasta 30 mg/kg/día recibieron una dosis de solución oral de ciclosporina, la USP no mostró efectos embrioletales o teratogénicos. Estas dosis en ratas y conejos fueron aproximadamente 17,000 y 30,000 veces mayores, respectivamente, que la dosis diaria en humanos de una gota (28.5 µl) de ciclosporina 0.05% BID en cada ojo (0.001 mg/kg) asumiendo que la dosis total es absorbida. En dos estudios publicados, los conejos expuestos a la ciclosporina

en el útero (10 mg/kg/día subsecuentemente) demostraron un número reducido de nefronas, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta las 35 semanas de edad. Las ratas preñadas que recibieron 12 mg/kg/día 1 de ciclosporina intravenosa tuvieron fetos con una alta incidencia de defectos ventriculares septales. Este hallazgo no se ha demostrado en otras especies y se desconoce su relevancia en humanos. Estas dosis en conejos y ratas son aproximadamente 10,000 y 12,000 veces mayores, respectivamente, que la dosis humana diaria de una gota de 0.05% de BID de ciclosporina en cada ojo.

Solo se observaron efectos adversos en estudios de reproducción en ratas con niveles de dosificación tóxicos. En niveles tóxicos (ratas a 30 mg/kg/día y conejos a 100 mg/kg/día), la solución oral de ciclosporina, USP, fue embrio y fetotóxica, como lo indica el aumento de la mortalidad pre y postnatal y el peso reducido de los fetos junto con retrasos relacionados con el esqueleto. Estas dosis son 30,000 y 100,000 veces más altas, respectivamente, que la dosis diaria en humanos de una gota (28.5 µl) de BID de ciclosporina al 0.05% en cada ojo (0.001 mg/kg), asumiendo que la dosis completa es absorbida.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Instile 1 gota de DAEQOS dos veces al día en cada ojo con aproximadamente 12 horas de diferencia según la dosis recomendada.

Método de administración

Se instila en el ojo. Invierta el vial de dosis unitaria varias veces para obtener una emulsión uniforme, blanca y opaca antes de usar. DAEQOS se puede usar concomitantemente con lágrimas artificiales, permitiendo un intervalo de 15 minutos entre los productos. Deseche el vial inmediatamente después del uso.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA INGESTA DE SOBREDOSIS O INGESTA ACCIDENTAL

No se cuenta hasta la fecha con ninguna experiencia en sobredosis en humanos respecto a la emulsión oftálmica de ciclosporina; sin embargo, con el uso tópico excesivo de ciclosporina no se contribuye a ninguna toxicidad ocular. Al mismo tiempo, debido a las bajas concentraciones sistémicas obtenidas con el uso de DAEQOS ocular la posibilidad de encontrar una intoxicación sistémica debido a sobredosis tópica es muy remota.

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón conteniendo 3 bolsas con 10 ampolletas unidosis de 0.4 mL cada una e instructivo anexo

XVI. RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Consérvese la caja bien cerrada a no más de 25°C.

Use las ampolletas dentro de los próximos 28 días después de que el empaque sea abierto. Las ampolletas son de un solo uso. Si no se administra todo el producto deséchese el sobrante.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se recomienda su uso durante el embarazo y lactancia, queda bajo responsabilidad del médico.

No se use en menores de 18 años.

La emulsión de un vial debe ser utilizado de manera inmediata después de ser abierto el envase, el resto del contenido deberá desecharse después de ser administrado.

Si presenta visión borrosa no maneje ni opere maquinaria hasta que su visión se normalice.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

XVIII. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO**DEVA Holding A.S.**

Halkali Merkez Mah,
Basin Ekspres Cad. No: 1,
Küçükçekmece, Estambul, Turquía.

Importado y Distribuido por:

Devatis de México, S. de R.L. de C.V.

Calle Olivo S/N, Nave 6B, Colonia Recursos
Hidráulicos C.P. 54913, Tultitlán, México,
México.

Representante Legal:

Devatis de México, S. de R.L. de C.V.

Bosque de Ciruelos No.180, pp 101, Col.
Bosque de las Lomas, C.P. 11700,
Miguel Hidalgo, Ciudad de México,
México.

Reg. Sanitario No. 088M2019 SSA IV

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 088M2019 SSA IV