



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. 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.

VI. 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.

VII. 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.

VIII. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Una combinación de datos pivotaes 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.

IX. 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.

X. 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 1,2 ng / 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 machos 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 embriofetales 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.

XI. 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.

XII. 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.

XIII. PRESENTACIONES

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

XIV. 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

XV. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO

DEVA Holding A.S.

Halkali Merkez Mah,
Basin Ekspres Caddesi. 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.

XVI. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 088M2019 SSA IV