

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REFRESH FUSIÓN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

1. NOMBRE DEL PRODUCTO

REFRESH FUSIÓN Solución oftálmica:
Carmelosa de sodio 0,5% y Glicerol 0,9%.

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de **REFRESH FUSIÓN** contiene Carmelosa de sodio 5 mg y Glicerol 9 mg.
Excipientes: Indicar listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.

3. FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN

Frasco gotario de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno que contiene X mL de solución oftálmica estéril de Carmelosa 0,5% y Glicerol 0,9%.

4. INDICACIONES Y USOS

REFRESH FUSIÓN está indicado como lubricante ocular en el tratamiento del ojo(s) seco(s).

5. POSOLOGIA Y METODO DE ADMINISTRACION

Instilar 1 o 2 gotas de **REFRESH FUSIÓN** en el (los) ojo(s) afectado según sea necesario.
Si se utiliza para el cuidado post-operatorio (por ejemplo, después de una cirugía LASIK), se recomienda que el paciente siga las instrucciones de su médico.
Si está usando más de una droga oftálmica tópica, las drogas deben ser administradas con un intervalo de, por lo menos, 5 minutos.

6. CONTRAINDICACIONES

REFRESH FUSIÓN está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes de la fórmula del producto.

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Para evitar la contaminación o una posible lesión del ojo, no toque con la punta de la botella alguna superficie del ojo y evite el contacto con ellos. Coloque la tapa después de usar.
No use **REFRESH FUSIÓN** si el envase muestra evidencia de manipulación. No utilizar si la solución cambia de color o presenta turbidez.
Suspender el uso de **REFRESH FUSIÓN** si el paciente experimenta dolor ocular, cambios en la visión, enrojecimiento o irritación del(los) ojo(s), o si la condición empeora.
Use antes de la fecha de vencimiento establecida en el envase.

8. INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se conocen interacciones entre **REFRESH FUSIÓN** y otros medicamentos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REFRESH FUSIÓN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

9. EMBARAZO Y LACTANCIA

No se han realizados estudios específicos del uso de **REFRESH FUSIÓN** durante el embarazo y lactancia en humanos, sin embargo, estudios en animales con carmelosa no han demostrado ningún efecto perjudicial en el embarazo. Estudios en animales con glicerol no han mostrado evidencia de teratogenicidad.

REFRESH FUSIÓN no se ha estudiado en mujeres en periodo de lactancia.

10. USO PEDIÁTRICO

La seguridad y efectividad no han sido demostradas en pacientes pediátricos.

11. USO GERIÁTRICO

No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre ancianos y pacientes adultos.

12. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINARIAS.

REFRESH FUSIÓN puede causar visión borrosa transitoria que puede afectar la capacidad para conducir y operar maquinarias. El paciente debe esperar hasta que la visión sea clara antes de conducir o usar maquinarias.

13. REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

Tratamiento de Ojo Seco

El estudio se llevó a cabo para evaluar **REFRESH FUSIÓN** y compararlo con **REFRESH TEARS** para Ojo seco. Un total de 102 pacientes recibieron **REFRESH FUSIÓN** y 03 pacientes recibieron **REFRESH TEARS**. En este estudio, la mayoría de las reacciones adversas fueron oculares y leves, y ninguna fue grave. A continuación se detallan las reacciones adversas más frecuentemente reportadas por al menos 2% de los sujetos que recibieron **REFRESH FUSIÓN**.

Desordenes oculares: Dolor ocular (2%).

Experiencia Post-comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso Post-comercialización de **REFRESH FUSIÓN** en la práctica clínica. Debido a que los reportes Post-comercialización de estas reacciones son voluntarias y de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar la frecuencia de estas reacciones.

Desordenes oculares: Secreción ocular, irritación ocular, edema de párpados, sensación de cuerpo extraño en el ojo, aumento del lagrimeo, hinchazón ocular.

Trastornos del sistema inmunológico: Hipersensibilidad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REFRESH FUSIÓN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

14. SOBREDOSIS

La Carmelosa de sodio es farmacológicamente inerte y no se absorbe sistémicamente, la probabilidad de intoxicación sistémica por sobredosis tópica no es esperada con la administración de **REFRESH FUSIÓN**. Adicionalmente, no se espera efectos secundarios tóxicos si accidentalmente ocurre una sobredosis sistémica.

15. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

No se desarrollaron estudios farmacológicos clínicos con **REFRESH FUSIÓN**.

Carmelosa de sodio no tiene actividad farmacológica mediada por receptor. El mecanismo de acción se basa en sus propiedades físicas, las que proporcionan un efecto lubricante y un prolongado tiempo de residencia en el ojo. Carmelosa de sodio aumenta la viscosidad lagrimal y tiene propiedades pseudo-elásticas (Ej. Dilución por corte o “shear-thinning”). Debido a que la Carmelosa de sodio es un polímero iónico que contiene grupos carboxilo e hidróxilo, su estructura químicas es similar a la mucina, presente en la película lagrimal, y por lo tanto, tiene propiedades mucoadhesivas. Estas propiedades promueven un prolongado tiempo de residencia en el ojo que alivia los síntomas de deficiencia lagrimal.

16. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

No se han desarrollado estudios farmacocinéticos. Como la Carmelosa sódica es farmacológicamente inerte y no se absorbe sistémicamente, no se esperan problemas relativos a la seguridad de su uso con la administración tópica de **REFRESH FUSIÓN**.

La glicerol es una molécula pequeña que se encuentra en todo el cuerpo como un compuesto metabólico natural. se espera que debido a sus bajas concentraciones en **REFRESH FUSIÓN**, la glicerol se diluya en el pool natural existente en el cuerpo, sin ningún efecto significativo.

17. DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Estudios de toxicología ocular

Un estudio de toxicidad ocular de **REFRESH FUSIÓN** fue conducido por 3 meses en conejos. La formulación de **REFRESH FUSIÓN**, contiene una alta concentración de HA. Una gota fue instilada por vía tópica en el ojo izquierdo de conejos, 6 veces al día en intervalos de 1 hora durante 28 o 91 días consecutivos.

Basado en observaciones de irritaciones oculares, exámenes oftalmológicos (biomicroscopía con lámpara de hendidura con tinción de fluoresceína, oftalmoscopia indirecta), y la patología ocular macroscópica y microscópica, **REFRESH FUSIÓN** con 6 instilaciones por día, durante 3 meses fue bien tolerada en conejos y para cualquier parámetro.

Un estudio por 3 meses de toxicidad ocular de **REFRESH FUSIÓN** con el uso de lentes de contacto fue realizado en conejos. Una gota fue instilada tópicamente en el ojo izquierdo, 4 veces al día en intervalos de 2 horas, por 3 semanas consecutivas con el uso diario de lentes de contacto. Se usaron lentes de contacto Acuvue 2 (hidrófilo suave), PureVision™ (hidrogel de silicona), y

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

REFRESH FUSIÓN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Boston EO (gas permeable rígido). Una gota de **REFRESH FUSIÓN** fue adicionado a la superficie interior, cóncavo del lente antes de la inserción en el ojo izquierdo.

Sobre la base de los exámenes de irritación ocular, exámenes oftalmológicos (incluyendo biomicroscopía con lámpara de hendidura, reflejo pupilar y oftalmoscopia indirecta), las observaciones macroscópicas de ojos y tejidos extraoculares, y la patología microscópica del tejido ocular, la administración ocular tópica de **REFRESH FUSIÓN** fue bien tolerado por los conejos con el uso diario de lentes de contacto.

ESTUDIOS DE CARCINOGENICIDAD Y MUTAGENICIDAD

No se observó evidencia de carcinogenicidad en estudios orales en ratas y ratones que recibieron dosis de CMC que van desde aproximadamente 1,000 mg/kg/día a 10.000 mg/kg/día. Inyecciones subcutáneas semanales de 1 ml de 2% de CMC (equivalentes a 20 mg / día) en ratas durante 73 semanas, produjo fibrosarcomas en el sitio de la inyección con depósitos de CMC que se encuentra en los sitios de inyección. La malignidad local fue probablemente debido a la irritación crónica. No hay efectos mutagénicos observados con CMC en la prueba de Ames con y sin activación.

La glicerol no fue genotóxica en el test de Ames de mutagenicidad y de aberración cromosómica en células de mamíferos. No se observó evidencia de carcinogenicidad en estudios con roedores con glicerol.

Estudios de fertilidad

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

Los estudios de reproducción y desarrollo en ratas que recibieron hasta 1180 mg/kg de glicerol no mostraron efectos adversos sobre los parámetros reproductivos y no hubo evidencia de teratogenicidad. El NOAEL de la glicerol es de 1180 mg/kg, para el desarrollo de toxicidad es de aproximadamente 14.000 veces la dosis diaria máxima propuesta de **REFRESH FUSIÓN** (multidosis).

Se llevaron a cabo estudios de sensibilización de la piel con extractos de lentes de contacto que habían sido incubadas con **REFRESH FUSIÓN** (multidosis). Acuvue2 hidrófilo suave, Acuvue Advance hidrogel de silicona y lentes de contacto de hidrogel de silicona Acuvue OASYS, Focus DAILIES blanda de hidrogel de silicona hidrofílica, PureVision™, y las lentes de contacto rígidas permeables al gas Boston EO se incubaron con **REFRESH FUSIÓN** durante 24 horas a 37 ° C. Los lentes de contacto fueron retirados de **REFRESH FUSIÓN** y se extrajeron con DMSO o solución salina isotónica durante 24 horas a 37 ° C. Sin diluir extractos de DMSO o extractos salinos se aplicaron a la superficie dorsal de la oreja de ratón al día durante 3 días. Lentes de contacto incubadas con **REFRESH FUSIÓN** no produjeron una respuesta de sensibilización.

18. OBSERVACIÓN ESPECIAL

Indicar periodo de eficacia según lo autorizado en el registro sanitario.

19. PRESENTACIÓN

Frasco gotario de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno que contiene X mL de solución oftálmica estéril de carmelosa 0,5% y Glicerol 0,9%.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REFRESH FUSIÓN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

20. ALMACENAMIENTO

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

Debe almacenarse bien cerrado cuando no se utilice.

No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños

REFERENCIAS

1. Allergan, Inc. CSR AG9689-001: A Multi-center, Double-masked, Randomized, Parallel-group Study to Compare the Efficacy and Safety of an Investigational Multi-dose Lubricant Eye Drop with REFRESH TEARS and Systane Lubricant Eye Drops for Three Months in Subjects with Dry Eye. 2009 Oct 29.
2. Allergan, Inc. CSR AG9818-002: A Multi-center, Double-masked, Randomized, Two-arm, Parallel-group Study to Compare the Efficacy, Safety and Acceptability of OPTIVE™ Unit-Dose Eye Drops with REFRESH PLUS Unit-Dose Lubricant Eye Drops for One Month in Subjects with Mild, Moderate or Severe Symptoms of Dry Eye. 2008 Jul 29.
3. Allergan, Inc. CSR 10078X-001: A Multicenter, Double-masked, Randomized Study to Compare the Safety, Efficacy and Acceptability of Two Investigational Eye Drop Formulations with Refresh Tears for Three Months in Subjects with Dry Eye Disease. 2012 Sep 25.
4. Allergan, Inc. CSR AG9818-001: A Multi-center, Double-masked, Randomized, Two-arm, Parallel-group Study to Compare the Efficacy, Safety and Acceptability of OPTIVE™ Unit-Dose Eye Drops with REFRESH PLUS Unit-Dose Lubricant Eye Drops for Three Months in Subjects following LASIK Refractive Surgery. 2009 Nov 16.
5. Allergan, Inc. CSR AG9689-002: A Multi-center, Masked, Randomized, Parallel Group Investigation of REFRESH OPTIVE™ Lens Comfort Rewetting Drops Compared to REFRESH CONTACTS When Used for 3 Months with Hydrogel, Silicone Hydrogel and Fluorosilicone Acrylate Lenses. 2008 Dec 5.
6. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Glycerol: CAS No. 56-81-5. Screening Information Dataset (SIDS) Initial Assessment Report for SIAM 14. Paris, France; 1-178. 2002 Mar.
7. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Discharge. 2008.
8. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Irritation, Hypersensitivity, Ocular or Conjunctival Hyperemia, Superficial Injury of Eye. 2011.
9. Allergan, Inc. Supporting Document for Eyelid Edema. 2008.
10. Allergan, Inc. Supporting Document for Foreign Body Sensation in Eyes. 2008.
11. Allergan, Inc. Supporting Document for Lacrimation Increased. 2011.
12. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Swelling. 2013.
13. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Pain. 2008.
14. Allergan, Inc. Supporting Document for Eye Pain, Eye Pruritis. 2013.
15. Allergan, Inc. REFRESH UD International Regulatory File (IRF), Version 1.0. 2011.
16. Landau BR. Glycerol production and utilization measured using stable isotopes. Proc Nutr Soc 1999;58:973-8

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
REFRESH FUSIÓN SOLUCIÓN OFTÁLMICA

17. Allergan, Inc. Study TX05039. Next Generation Tear: 1-month Ocular Toxicity Study in Rabbits. 2006 Feb 17.
18. Allergan, Inc. Study TX10034. Formulations 10078X and 10079X: 3-Month Ocular Toxicity Study in Rabbits. 2011 Apr 14.
19. Allergan, Inc. Study TX07101. REFRESH CONTACTS: 3-Week Ocular Toxicity Study with Contact Lenses in Rabbits. 2008 Jul 31.
20. Allergan, Inc. Study TX08024. REFRESH CONTACTS: 3-Week Ocular Toxicity Study with PureVision Contact Lenses in Rabbits. 2008 Dec 11.
21. Allergan, Inc. Study TX11137. Eye Drops New Platform (10077X): 3-Week Ocular Toxicity Study with Contact Lenses in Rabbits. 2011 Dec 21.
22. Meerman Santos E. Final report on the safety assessment of hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, and cellulose gum. Journal of the American College of Toxicology 1986;5:1-59
23. Federation of American Societies for Experimental Biology. Life Sciences Research Office. Evaluation of the Health Aspects of Cellulose and Certain Cellulose Derivatives as Food Ingredients. Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology; 1973 Dec. Report No.: 1920-73.
24. Allergan, Inc. Study TX05058. Evaluation of Next Generation Tear by Guinea Pig Maximization (Magnusson/Kligman Method). 2006 Sep 5.
25. Allergan, Inc. Study TX10036 (dated 06Jul10). Formulation 10078X: Evaluation in the Local Lymph Node Assay (LLNA) in Mice. 2010 Jul 6.
26. Allergan, Inc. Study TX08029. REFRESH Contacts: Murine Local Lymph Node Assay with Extracts of Contact Lenses. 2008 Oct 29.
27. Allergan, Inc. Study TX11138. Eye Drops New Platform (10077X): Local Lymph Node Assay of ACUVUE 2, ACUVUE ADVANCE, and ACUVUE OASYS Contact Lens Extracts in Mice. 2012 Apr 27.
28. Allergan, Inc. Study TX11140. Eye Drops New Platform (10077X): Local Lymph Node Assay of CIBA VISION FOCUS DAILIES, BAUSCH & LOMB BOSTON EO, and BAUSCH & LOMB PUREVISION Contact Lens Extracts in Mice. 2012 Apr 27.
29. Allergan, Inc. Study TX07103. REFRESH CONTACTS: Single Dose Oral Toxicity Study in Rats. 2008 May 30.
30. Allergan, Inc. Study TX07052. REFRESH Unit Dose (9818X): 4-day Ocular Wound Healing Study in Rabbits. 2007 Jul 25.
31. Allergan, Inc. Study TX12081. Eye Drops New Platform Unit Dose (11002X): 10-Day Ocular Wound Healing Study in Rabbits. 2013 Mar 26.