OEP 1421

PROSPECTO MÉDICO

CYSTADROPS®
CISTEAMINA 3,8 mg/ml
Colirio

Venta bajo receta archivada

Industria Suiza

COMPOSICIÓN

Cada ml de ***CYSTADROPS®*** contiene una cantidad de clorhidrato de mercaptamina equivalente a 3,8 mg de mercaptamina (cisteamina). Excipientes: Cloruro de benzalconio, EDTA disódico, carmelosa sódica, ácido cítrico monohidrato, hidróxido sódico (para ajuste del pH), ácido clorhídrico (para ajuste del pH), agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Oftálmicos, otros oftálmicos
Código ATC: S01XA21.

INDICACIONES

CYSTADROPS® está indicado para el tratamiento de los depósitos de cristales de cistina en la córnea en adultos y niños mayores de 2 años con Cistinosis.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Cisteamina reduce la acumulación de cristales de cistina en la córnea actuando como un agente eliminador de cistina que transforma la cistina en cisteína y una mezcla de disulfuros de cisteína y Cisteamina.

Eficacia clínica y seguridad

Se han realizado dos ensayos clínicos con ***CYSTADROPS®***: un ensayo clínico con un solo grupo de 8 niños y adultos (estudio OCT-1) y un ensayo clínico Fase III aleatorizado, multicéntrico, abierto y controlado con comparador activo (estudio CHOC) con 32 pacientes.

Estudio OCT-1
Este estudio evaluó la seguridad y eficacia de ***CYSTADROPS®*** durante 5 años. La dosis se ajustó tras el examen oftálmico. Ningún paciente abandonó el tratamiento durante los 5 años de seguimiento.

La eficacia fue evaluada con puntuación total de microscopia confocal *in vivo* (MCIV) cuantificando los cristales de cistina en las 7 capas de la córnea. Tras 30 días de tratamiento y una frecuencia media de 4 instilaciones al día, se observó una disminución del 30% en la puntuación total de la MCIV. Con el tiempo, se mantuvo una disminución media del 30% en los depósitos de cristales de cistina en la córnea, comparado con el valor basal, con una pauta posológica media de 3 gotas/ojo/día (entre 1 y 3 gotas) para 7 de los 8 pacientes. La fotofobia tendió a mejorar con el tiempo.

Estudio CHOC
Este estudio consistió en un ensayo aleatorizado controlado para evaluar el perfil de eficacia y seguridad de ***CYSTADROPS®*** tras un periodo de 90 días de tratamiento con una pauta posológica de 4 gotas/ojo/día. La puntuación total de la MCIV fue el criterio principal de valoración de la eficacia. Quince pacientes fueron tratados con ***CYSTADROPS®***. La puntuación total media de la MCIV se calculó para 11 pacientes. Al día 30 se observó una tendencia a una menor puntuación total de la MCIV en el grupo tratado con ***CYSTADROPS®***. Al día 90 se confirmó una media de disminución del 40% en el grupo tratado con ***CYSTADROPS®***. La superioridad de ***CYSTADROPS®*** quedó demostrada en comparación con el grupo control (clorhidrato de Cisteamina 0,10%) $p<0,001$, IC 95%: 2,11-5,58. La superioridad de ***CYSTADROPS®*** también se demostró en la fotofobia estimada por el investigador en comparación con el grupo control (clorhidrato de Cisteamina 0,10%) $p<0,048$, IC 95%: 0,23-1,14.

Población pediátrica
Durante los dos ensayos clínicos se recogieron datos clínicos de seguridad y eficacia (estudios OCT-1 y CHOC). En total, 15 pacientes fueron tratados con ***CYSTADROPS®***, de los cuales 3 pacientes (incluyendo uno de 2 años y uno de 3 años) tenían menos de 6 años. Los resultados de eficacia y seguridad son similares en niños y adultos.

FARMACOCINÉTICA

No se ha realizado la evaluación farmacocinética tras la administración oftálmica de ***CYSTADROPS®*** en humanos.
De manera similar a otros medicamentos oftálmicos administrados tópicamente, es probable que haya absorción sistémica.
No obstante, se debe tener en cuenta que la dosis diaria recomendada de Cisteamina administrada como colirio no es mayor que aproximadamente el 0,4% de la dosis diaria máxima de Cisteamina oral recomendada en todos los grupos de edad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con ***CYSTADROPS®*** se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de la Cistinosis.

Posología

La dosis recomendada es una gota en cada ojo, 4 veces al día durante las horas de vigilia. El intervalo recomendado entre cada instilación es de 4 horas. La dosis puede reducirse progresivamente (hasta una dosis diaria total mínima de 1 gota en cada ojo) dependiendo de los resultados del examen oftálmico (como depósitos de cristales de cistina en la córnea o fotofobia).
Si el paciente olvida una instilación, se le debe decir que continúe el tratamiento con la siguiente instilación.
La dosis no debe exceder de 4 gotas al día en cada ojo.
La acumulación de cristales de cistina en la córnea aumenta si se interrumpe el tratamiento con ***CYSTADROPS®***. No se debe interrumpir el tratamiento.

Población pediátrica
CYSTADROPS® puede utilizarse en niños mayores de 2 años a la misma dosis que en adultos (ver ***ACCIÓN FARMACOLÓGICA***).
No se ha establecido la seguridad y eficacia de ***CYSTADROPS®*** en niños menores de 2 años. No se dispone de datos.

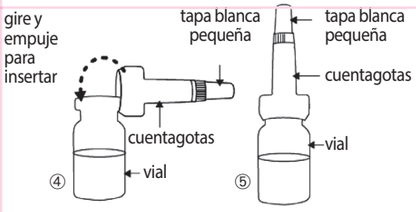
Modo de administración

Vía oftálmica.
Antes del primer uso, con el fin de facilitar la administración, se debe esperar a que ***CYSTADROPS®*** esté a temperatura ambiente. Tras la primera apertura, se le debe pedir al paciente que mantenga el vial cuentagotas a temperatura ambiente.
Para evitar ojos pegajosos por la mañana, se le debe aconsejar al paciente que aplique la última gota al menos 30 minutos antes de irse a dormir.
Para evitar la contaminación, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, áreas adyacentes, u otras superficies con la punta del cuentagotas del vial cuentagotas.
Se le debe pedir al paciente que deseche el vial cuentagotas tras 7 días de uso.
En caso de tratamientos concomitantes con otros medicamentos oftálmicos, debe esperar un intervalo de diez minutos entre aplicaciones sucesivas.
Las pomadas para los ojos deben ser las últimas en administrarse.

Modo de uso

- Lavar las manos cuidadosamente para evitar la contaminación microbiana del contenido del vial.
- Retire la tapa protectora verde (Figura 1).
- Retire el precinto metalizado (Figura 2).
- Retire el tapón gris (Figura 3) del vial.
- No toque la apertura del vial después de retirar el tapón gris.

- Saque el cuentagotas de su bolsita sin tocar el extremo que irá colocado en el vial, insértelo (Figura 4) en el vial y no lo retire.



- No pierda la tapa blanca pequeña (Figura 5) que viene en la parte superior del cuentagotas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que componen ***CYSTADROPS®***.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

CYSTADROPS® contiene cloruro de benzalconio, que puede producir irritación ocular.
Se ha notificado que el cloruro de benzalconio, que se utiliza como conservante en productos oftálmicos, produce queratopatía punteada o queratopatia ulcerativa tóxica. Se requiere seguimiento.

Lentes de contacto

Se sabe que el cloruro de benzalconio decolora las lentes de contacto blandas. Debe evitarse el contacto con lentes de contacto blandas. Se debe informar a los pacientes de que se quiten las lentes de contacto antes de aplicar el colirio y esperen al menos 15 minutos antes de volver a ponérselas.

PRECAUCIONES

Interacciones con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacciones.
Debido a que la dosis diaria total recomendada de Cisteamina basal no es mayor que aproximadamente el 0,4% de la dosis oral máxima recomendada de Cisteamina basal para todos los grupos de edad, no se prevé ninguna interacción con medicamentos administrados de forma oral.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

La dosis oftálmica diaria total recomendada de Cisteamina no es mayor que aproximadamente el 0,4% de la dosis máxima recomendada de Cisteamina oral para todos los grupos de edad. Por lo tanto, la exposición sistémica de Cisteamina tras la aplicación oftálmica es menor que tras la administración oral. Aunque no se prevén efectos durante el embarazo y la lactancia, ya que la exposición sistémica de Cisteamina es insignificante, deben tomarse precauciones en caso de tratamiento concomitante con Cisteamina oral.

Embarazo

No hay datos adecuados sobre el uso de Cisteamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción, incluida teratogénesis (ver ***Datos preclínicos de seguridad***). Se desconoce el posible riesgo en humanos. El efecto de la Cistinosis durante el embarazo también se desconoce.
Por lo tanto, Cisteamina oral no debe utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si fuese claramente necesario.
Si se produjera o planeara un embarazo, el tratamiento se debe reconsiderar cuidadosamente y se debe advertir al paciente del posible riesgo teratogénico de Cisteamina.

Lactancia

Se desconoce si Cisteamina se excreta en la leche materna. No obstante, los resultados de los estudios con animales en madres en periodo de lactancia y neonatos (ver ***Datos preclínicos de seguridad***) indican que las madres que tomen Cisteamina oral no deben amamantar.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de Cisteamina en la fertilidad humana. Los estudios realizados en animales han mostrado una reducción en la fertilidad (ver ***Datos preclínicos de seguridad***).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ***CYSTADROPS®*** sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.
La visión borrosa transitoria (menos de 1 minuto en promedio) y otros trastornos visuales pueden afectar a la capacidad de conducir o utilizar máquinas.
Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar máquinas.

Datos preclínicos de seguridad

Se prevé que la exposición sistémica tras la aplicación oftálmica sea baja. En el caso de uso concomitante de tratamiento oftálmico y oral con Cisteamina, la contribución a cualquier riesgo sistémico debido a la administración oftálmica se considera insignificante.

Datos preclínicos sobre la Cisteamina oral

Se han realizado estudios de genotoxicidad: se ha notificado la inducción de aberraciones cromosómicas en estirpes celulares eucarióticas. Ensayos específicos con Cisteamina no mostraron ningún efecto mutagénico en la prueba de Ames ni clastogénico en la prueba de micronúcleos en ratones.
Los ensayos para la reproducción mostraron efectos de embriofetotoxicidad (resorciones y pérdidas posimplantación) en ratas con dosis de 100 mg/kg/día y en conejos con dosis de 50 mg/kg/día. Se han descrito efectos teratogénicos en ratas tras la administración de Cisteamina durante el período de organogénesis con dosis de 100 mg/kg/día.
Esto es equivalente a 0,6 g/m^2/día en ratas, que es menos de la mitad de la dosis de mantenimiento clínico recomendada de Cisteamina de 1,30 g/m^2/día. Se ha observado una reducción de la fertilidad en ratas con 375 mg/kg/día, una dosis con la que se produjo un retraso del aumento de peso. Con esta dosis, el aumento de peso y la supervivencia de las crías durante la lactancia también disminuyeron. Las dosis elevadas de Cisteamina disminuyen la capacidad de las madres en período de lactancia de alimentar a sus crías. Dosis únicas del medicamento inhiben la secreción de prolactina en animales.
La administración de Cisteamina en ratas recién nacidas indujo cataratas.
Altas dosis de Cisteamina, tanto por vía oral como parenteral, producen úlceras duodenales en ratas y ratones, pero no en monos. La administración experimental del medicamento induce una disminución de la somatostatina en varias especies animales. Se desconocen las consecuencias de este fenómeno para el uso clínico del medicamento.
No se han realizado estudios de carcinogenicidad con Cisteamina.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más comunes son dolor ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo, visión borrosa o irritación ocular. La mayoría de esas reacciones adversas son transitorias y generalmente leves o moderadas.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron notificadas durante los ensayos clínicos y el programa de uso compasivo (PUC) francés con ***CYSTADROPS®***. A continuación, se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de por órganos y frecuencia (por paciente).
La frecuencia se define como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥ 1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1000 a <1/100), raras (≥1/10000 a <1/1000), muy raras (<1/10000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de órganos	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Muy frecuentes: dolor ocular, visión borrosa, irritación ocular, hiperemia ocular, prurito ocular, aumento del lagrimeo, depósito ocular. Frecuentes: sensación anormal en el ojo, ojos secos, sensación de cuerpo extraño en el ojo, edema del párpado, irritación del párpado, alteración visual, orzuelo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: molestias en el lugar de instilación (principalmente ojos y pestañas pegajosos) Frecuentes: dolor en el lugar de instilación

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños son las mismas que en adultos. Durante los ensayos clínicos y el programa de uso compasivo (PUC) francés fueron monitoreados 69 pacientes pediátricos, de los cuales 19 tenían menos de 6 años, 21 entre 6 y 12 años y 29 entre 12 y 18 años.

SOBREDOSIFICACIÓN

No es probable que se produzca una sobredosis tras la administración oftálmica.
En caso de ingestión accidental, se debe supervisar al paciente e iniciarse un tratamiento sintomático.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777
- Hospital Fernández: (011) 4801-7767/4808-2655

PRESENTACIÓN

CYSTADROPS® 3,8 mg/ml: Envase conteniendo 1 vial con 5 ml de colirio y un cuentagotas.

CONSERVACIÓN

Antes de la primera apertura:
Conservar a temperatura entre 2°C-8°C (heladera) en su estuche original para protegerlo de la luz.

Tras la primera apertura:
Conservar a temperatura ambiente inferior a 25°C durante un máximo de 7 días desde el momento de su apertura. No refrigerar. Conservar el vial cuentagotas perfectamente cerrado en su estuche original para protegerlo de la luz.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59179

ELABORADO EN:

Rue de la Source 3,
CH-2822 Courroux,
Suiza
para Recordati Rare Diseases,
Francia.

RECORDATI RARE DISEASES GROUP

COMERCIALIZADO POR:

TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.:
Av. Eva Perón 5824,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires,
República Argentina.

TUTEUR

DIRECCIÓN TÉCNICA:

Alejandra Vardaro, Farmacéutica.

OEP 1421