



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-41368961-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2020-41368961-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RESTASIS / CICLOSPORINA, Forma Farmacéutica y Concentración: EMULSIÓN / CICLOSPORINA 0,05 g / 100 g; aprobada por Certificado N° 50.834.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACÉUTICOS S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RESTASIS / CICLOSPORINA, Forma Farmacéutica y Concentración:

EMULSIÓN / CICLOSPORINA 0,05 g / 100 g; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2021-62140259-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2021-62140452-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 50.834, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2020-41368961-APN-DGA#ANMAT

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.08.16 23:22:46 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

PROYECTO DE ROTULO

**RESTASIS®**  
**CICLOSPORINA 0.05%**  
**Emulsión oftálmica estéril**

Industria Norteamericana

Venta bajo receta

Cada 100 g contiene:

Ciclosporina ..... 0,050 g

Excipientes: Aceite de castor, Glicerina, Polisorbato 80, Carbómero 1342, Hidróxido de sodio 1 N c.s.p.  
ajustar pH y Agua purificada c.s.p 100 g.

**POSOLOGIA**

Ver prospecto adjunto.

Descartar el vial inmediatamente después de usarlo. No reutilizar.

**PRESENTACION**

Envase conteniendo 30 viales unidosis de 0,4 ml cada uno

Conservación:

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300**

Lote N°:

Vencimiento:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°:

Fabricado por Allergan Sales LLC.

8301 Mars Drive Waco – TX 76712 – USA

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.  
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)

Director Técnico: Sergio German Shiroma - Farmacéutico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-41368961 ROT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.07.12 20:43:26 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.07.12 20:43:27 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

### **RESTASIS® CICLOSPORINA 0.05% Emulsión oftálmica estéril**

Industria Norteamericana

Venta bajo receta

#### Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 g contiene:

Ciclosporina ..... 0,050 g

Excipientes:

Aceite de castor ..... 1.125 g

Glicerina ..... 2.2 g

Polisorbato 80 ..... 1.0 g

Carbómero 1342 ..... 0.05 g

Hidróxido de sodio 1 N. .... c.s.p. ajustar pH

Agua purificada ..... c.s.p 100 g.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

En la superficie ocular, la ciclosporina actúa como un inmunomodulador, un agente antiinflamatorio y un inhibidor directo de apoptosis epitelial patológica.

**Código ATC:** S01X A.

#### INDICACIONES

RESTASIS® está indicado para aumentar la producción de lágrimas en aquellos pacientes cuya producción está presumiblemente suprimida debido a la inflamación ocular asociada a la queratoconjuntivitis sicca (Síndrome del ojo seco). No se observó incremento en la producción de lágrimas en pacientes que corrientemente reciben drogas antiinflamatorias tópicas o que utilizan dispositivos para ocluir el sistema de drenaje lagrimal.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

##### ***Mecanismo de acción:***

La queratoconjuntivitis sicca (enfermedad de ojo seco crónica) es un síndrome que tiene múltiples etiologías, que tienen en común una inflamación basada en la inmunidad de las glándulas lacrimales y la superficie ocular.

La emulsión de ciclosporina tópica desarrolla su actividad inmunomoduladora / antiinflamatoria al inhibir la activación de NF-κB, un factor nuclear que participa en la regulación de los genes de respuesta inmune y citocina proinflamatoria, tales como TNF, IL-1, IL-2 e IL-8 (Boss et al, 1998; Meyer et al, 1997). Evita la síntesis y/o secreción de varias citocinas proinflamatorias tales como IL-2, IL-6, IFN- (Mitruka et

al, 1998; Schliephake et al, 1997), IL-8 (Svecova et al, 1998) y TNF-- (Pette et al, 1997). También se sabe que aumenta la secreción de las citocinas antiinflamatorias tipo TH2, incluso la IL-13 (van der Pouw Kraan et al, 1996). Se cree que la IL-13 es una de las proteínas esenciales que participa en la regulación de la producción de TH2 (citocina antiinflamatoria).

A pesar de que la ciclosporina afecta a una cantidad de mecanismos inmunes, deja intactas las funciones críticas de la inmunidad huésped (Belin et al, 1990; Kahan, 1994; Kahan et al, 1983). La superficie ocular también puede estimularse con células T y B, fagocitos y otras células de respuesta inmune (Borel et al, 1996; Kahan, 1989). La evidencia de respaldo para la integridad inmune de la superficie ocular se demuestra por la falta de infecciones oculares oportunistas encontradas en animales (Reportes de estudios 1793-2936-5, 1793-2936-6, CHV-985-126) y humanos (CSRs 192371-001, 192371-002, 192371-003).

#### ***Farmacocinética:***

Las concentraciones plasmáticas de ciclosporina A se midieron usando un método de espectrometría de masa de cromatografía líquida de alta presión con un bajo límite de cuantificación a 0,1 ng/ml (Reporte de estudio PK-96-004). Las C<sub>max</sub> de ciclosporina A sérica durante el uso oftálmico tópico de emulsiones de ciclosporina dos veces al día son más de 1.000 veces inferiores a las medidas durante el tratamiento con ciclosporina sistémica para indicaciones que no ponen la vida en riesgo. Además, las concentraciones plasmáticas de ciclosporina fueron inferiores al nivel de cuantificación en todas las muestras de pacientes que recibieron gotas oculares de ciclosporina al 0,05% (la fórmula de RESTASIS®). Como consecuencia de estos descubrimientos, no se espera que se produzcan reacciones adversas sistémicas con el uso tópico de RESTASIS®.

#### ***Farmacocinética en situaciones clínicas especiales***

##### ***Pacientes pediátricos***

No se han realizado estudios en sujetos pediátricos dado que el ojo seco es frecuente en sujetos de mediana edad y mayores.

##### ***Pacientes con trastorno hepático***

RESTASIS® no se ha estudiado en pacientes con trastorno hepático. Sin embargo, sobre la base de la baja disponibilidad sistémica de la ciclosporina administrada como emulsión oftálmica y dado que no hubo acumulación plasmática detectable del medicamento durante los 12 meses de tratamiento con RESTASIS®, no se espera que haya un ajuste de la dosis o una incidencia mayor de reacciones adversas al medicamento en pacientes con trastorno de la función hepática.

##### ***Pacientes con trastorno renal***

RESTASIS® no se ha estudiado en pacientes con trastorno renal. Sin embargo, sobre la base de la baja disponibilidad sistémica de la ciclosporina administrada como emulsión oftálmica y dado que no hubo acumulación plasmática detectable del medicamento durante los 12 meses de tratamiento con RESTASIS®, no se espera que haya un ajuste de la dosis o una incidencia mayor de reacciones adversas al medicamento en pacientes con trastorno de la función renal.

## **POSOLOGÍA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Antes de efectuar la aplicación, invertir el vial unidosis varias veces hasta obtener una emulsión uniforme, blanca y opaca. Instilar 1 gota en el/los ojo/s afectados dos veces al día con un intervalo aproximado de 12 horas entre las aplicaciones.

**Descartar el vial inmediatamente después de usarlo. No reutilizar.**

Debe advertirse a los pacientes que no interrumpan el tratamiento en forma anticipada.

Si deben usarse más de 1 producto oftálmico tópico, los diferentes productos deben colocarse con por lo menos 5 minutos de diferencia.

## **CONTRAINDICACIONES**

RESTASIS® está contraindicado en pacientes con infecciones oculares activas y en aquellos con hipersensibilidad conocida o sospechada a cualquier ingrediente de la formulación.

## **ADVERTENCIAS**

RESTASIS® no ha sido estudiado en pacientes con antecedentes de queratitis herpética.

## **PRECAUCIONES**

### ***Generales:***

Para uso exclusivo oftálmico.

### ***Información para los pacientes:***

El producto contenido en cada vial unidosis debe ser utilizado inmediatamente después de abierto para la administración en uno o ambos ojos y el contenido remanente debe ser descartado luego de la aplicación de la dosis.

Para evitar la posibilidad de dañar el ojo, debe tenerse cuidado de no tocar el ojo con el vial.

No permitir que la punta del vial tome contacto con el ojo o con cualquier superficie ya que de esa forma el producto puede contaminarse.

RESTASIS® no debe ser administrado mientras se están usando lentes de contacto.

El uso de lentes de contacto no es generalmente recomendado en personas que tienen una producción de lágrimas disminuida. Si se están utilizando lentes de contacto, los mismos deben retirarse antes de la administración del producto. Las lentes pueden volver a colocarse 15 minutos después de la aplicación de RESTASIS®.

### ***Interacciones:***

No se realizaron estudios sobre las interacciones.

Las drogas que afectan el citocromo P-450 3A pueden modificar el metabolismo de la ciclosporina. No existe detección sistémica significativa de RESTASIS® tras la administración ocular. Por lo tanto, no se espera que se produzca una interacción de RESTASIS® aplicado en forma tópica.

### ***Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fecundidad:***

Se realizaron estudios de carcinogenicidad sistémica en ratones y ratas de ambos sexos. Un estudio de administración oral (dieta) en ratones durante 78 semanas, con dosis de 1; 4; y 16 mg/kg/día, evidenció

una tendencia estadísticamente significativa para linfomas linfocíticos en las hembras y la incidencia de carcinomas hepatocelulares en los machos que recibieron dosis intermedias fue significativamente mayor que en los controles.

En un estudio de 24 meses de administración oral (dieta) en ratas, con dosis de 0,5; 2 y 8 mg/kg/día, la incidencia de adenomas de islote pancreático fue significativamente superior a la de los controles en el nivel de dosis baja. Los carcinomas hepatocelulares y los adenomas celulares de islote pancreático no se relacionaron con la dosis. Las dosis bajas en ratón y ratas son aproximadamente 1.000 y 500 veces mayores, respectivamente, que la dosis diaria en humanos de una gota (28,5µl) de RESTASIS® dos veces al día en cada ojo.

La ciclosporina no presentó actividad mutagénica/genotóxica en el test de Ames, en el test V79-HGPRT, en el test de micronúcleo en ratón y hámster chino, el test de aberración cromosómica en médula ósea de hámster chino, el ensayo letal dominante en ratón y el test de reparación de ADN en esperma de ratón tratado. Un estudio analizando la inducción de intercambio de cromátidas hermanas (SCE) por la ciclosporina empleando linfocitos humanos in vitro, indicó un efecto positivo (esto es, inducción de SCE) a altas concentraciones en este sistema.

#### ***Estudios de fertilidad:***

No se demostró ningún trastorno de la fertilidad en estudios en ratas machos y hembras.

#### ***Embarazo:***

Embarazo Categoría C.

#### ***Efectos teratogénicos:***

Se descubrió que la ciclosporina no es teratogénica en sistemas de prueba apropiados. En ratas a las que se les administró hasta 17 mg/kg/día y en conejos a los que se les administró hasta 30 mg/kg/día de solución oral de ciclosporina USP, se demostró que no posee efectos embriofetales o teratogénicos (PDR NEORAL®, 2005). Estas dosis administradas a ratas y conejos son aproximadamente 17.000 y 30.000 veces mayores, respectivamente, que la dosis humana diaria de una gota (28,5 µl) de ciclosporina 0,05% dos veces al día en cada ojo (0,001 mg/kg), suponiendo que se absorba la totalidad de la dosis. En 2 estudios de investigación publicados, los conejos expuestos a la ciclosporina en el útero (10 mg/kg/día subcutáneos) mostraron una reducción del número de nefrones, hipertrofia renal, hipertensión sistémica e insuficiencia renal progresiva hasta las 35 semanas de edad. Las ratas preñadas que recibieron 12 mg/kg/día de ciclosporina intravenosa tuvieron fetos con una mayor incidencia de defecto septal ventricular. Estos descubrimientos no se han demostrado en otras especies y se desconoce su importancia para los humanos (PDR NEORAL®, 2005). Estas dosis en conejos y ratas son aproximadamente 10.000 y 12.000 veces mayores, respectivamente, que la dosis humana diaria de 1 gota de ciclosporina al 0,05% dos veces al día en cada ojo. Las reacciones adversas se observaron en estudios de reproducción en ratas sólo con niveles de dosis tóxicas para las madres. Con dosis tóxicas (en ratas de 30 mg/kg/día y en conejos de 100 mg/kg/día), la ciclosporina solución oral USP, fue embrio y fetotóxica, según se indica por el aumento de la mortalidad pre y postnatal y la reducción del peso fetal, junto con los retrasos esqueléticos relacionados (PDR NEORAL®, 2005). Estas dosis son 30.000 y 100.000 veces mayores, respectivamente, que la dosis humana diaria de 1 gota de ciclosporina al 0,05% dos veces al día en cada ojo. No existen estudios adecuados y bien controlados de RESTASIS® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva con altas dosis tóxicas para la madre. RESTASIS® debe ser administrado a mujeres embarazadas sólo si es claramente necesario.

#### ***Lactancia:***



Se sabe que la ciclosporina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica pero la excreción en leche humana luego de la aplicación tópica no ha sido investigada. Aunque las concentraciones sanguíneas son indetectables luego de la aplicación tópica de RESTASIS®, debe tenerse precaución cuando RESTASIS® es administrado a mujeres que están amamantando.

RESTASIS® tampoco se ha estudiado en mujeres que amamantan; sin embargo, no se espera que RESTASIS® tenga una detección sistémica significativa; por lo tanto, no se excretaría en la leche humana.

***Uso pediátrico:***

No se han establecido la seguridad y eficacia de RESTASIS® en pacientes pediátricos menores 16 años.

***Uso geriátrico:***

No han sido observadas diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

***Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:***

RESTASIS® puede provocar visión borrosa transitoria que puede impedir la capacidad de manejar u operar máquinas. El paciente debe esperar hasta que se le haya aclarado la visión antes de manejar o utilizar máquinas.

**REACCIONES ADVERSAS**

Al cruzar los datos de estudios clínicos de fase III centrales, aproximadamente el 29% de los pacientes tratados tuvieron reacciones adversas relacionadas al tratamiento el primer año. La mayoría fueron oculares, de severidad leve o moderada, y ninguna fue seria. La reacción adversa informada con más frecuencia fue visión borrosa, indicada en aproximadamente el 17% de los pacientes en el primer año, siendo que la incidencia de nuevos informes disminuyó al 5% a los 2 años. A continuación, se presenta la frecuencia de las reacciones adversas observadas durante los ensayos clínicos en que participaron 436 pacientes tratados con RESTASIS®. La frecuencia se identifica de la siguiente manera: Muy común (1/10); Común (1/100, <1/10); Poco común (1/1.000, <1/100); Rara (1/10.000, <1/1.000); Muy rara (<1/10.000).

**Trastornos del sistema nervioso**

Común: dolor de cabeza.

Poco común: mareo.

**Trastornos oculares**

Muy común: visión borrosa.

Común: irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en el ojo, hiperemia ocular / conjuntival, dolor ocular, pinchazo ocular, lagrimeo, fotofobia, prurito ocular, molestia visual (visión borrosa), ojo seco.

Poco común: queratitis ulcerativa, edema palpebral, eritema palpebral, aumento del lagrimeo.

**Trastornos gastrointestinales**

Poco común: náusea.

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco común: rash.

**Experiencia post comercialización:**

Se identificaron las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso post comercialización de RESTASIS® en la práctica clínica (Documentos de referencia de 2011). Dado que estas reacciones post comercialización se informan en forma voluntaria de una población de tamaño incierto, no siempre se pueden realizar estimaciones de frecuencia de estas reacciones.

#### **Trastornos oculares**

Hinchazón ocular

#### **Trastornos del sistema inmune**

Hipersensibilidad

Se produjeron casos raros que incluyen angioedema severo, cara hinchada, lengua hinchada, edema faríngeo y disnea.

#### **Heridas, envenenamiento y complicaciones del procedimiento**

Herida superficial del ojo (porque la punta del vial toca el ojo durante la colocación).

#### **Trastornos del sistema nervioso**

Sensación de quemazón.

#### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Prurito, urticaria.

### **SOBREDOSIS**

No existe ninguna experiencia de sobredosis en humanos que utilizan ciclosporina emulsión oftálmica tópica. Debido a las indetectables concentraciones sistémicas de ciclosporina después del tratamiento tópico con emulsión oftálmica, es remota la posibilidad de intoxicación sistémica por sobredosis tópica. No obstante, ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

**Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.**

**Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648**

### **PRESENTACIÓN**

Envase conteniendo 30 viales unidos de 0,4 ml cada uno

#### **Conservación:**

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 50.834

Fabricado por Allergan Sales LLC.

8301 Mars Drive Waco – TX 76712 – USA

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.

Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires  
Director Técnico: Sergio German Shiroma - Farmacéutico

Última revisión autorizada del prospecto: Marzo 2020



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-41368961 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.07.12 20:43:44 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.07.12 20:43:44 -03:00