

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cequa 0,9 mg/ml colirio en solución en envase unidosis

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un ml de solución contiene 0,9 mg de ciclosporina.

Un ml de solución contiene 0,9 mg de ciclosporina y cada envase unidosis contiene 0,25 ml de solución.

Por consiguiente, cada envase unidosis contiene 0,225 mg de ciclosporina. De esta forma, cada gota de colirio (aproximadamente 0,025 mL) contiene 0,0225 mg de ciclosporina.

Excipiente(s) con efecto conocido

Una gota de solución contiene 0,159 mg de fosfatos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en solución en envase unidosis.

Solución clara, incolora, con un pH de 6,5 a 7,2 y una osmolalidad de 160-190 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la enfermedad del ojo seco de moderada a grave (queratoconjuntivitis seca) en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente a las lágrimas artificiales (ver sección 5.1)

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por un oftalmólogo o un profesional sanitario cualificado en el campo de la oftalmología. La respuesta al tratamiento debe reevaluarse al menos cada 3 meses.

Posología

La dosis recomendada es una gota dos veces al día (aproximadamente con 12 horas de diferencia) en el (los) ojo(s) afectado(s).

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No se han observado diferencias generales en la seguridad o eficacia entre pacientes de edad avanzada y adultos más jóvenes. No es necesario un ajuste de la dosis.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

No se ha estudiado el efecto de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, la exposición sistémica a ciclosporina asociada con el uso de este medicamento es muy baja (ver sección 5.2), y no es necesario aplicar consideraciones especiales a estas poblaciones.

Población pediátrica

No se ha estudiado el efecto de este medicamento en niños. No es relevante el uso de este medicamento en el tratamiento de los signos de ojo seco de moderado a grave en pacientes pediátricos y adolescentes menores de 18 años.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Precauciones que se deben tomar antes de administrar el medicamento

Se debe indicar a los pacientes que se deben lavar las manos primero. Cada envase unidosis de este medicamento es suficiente para tratar ambos ojos en un solo paciente.

Se debe indicar a los pacientes que utilicen la oclusión nasolagrimal y que cierren los párpados durante dos minutos después de la instilación para reducir la absorción sistémica. Esto puede provocar una reducción de los efectos adversos sistémicos y un aumento de la actividad local.

Este medicamento puede utilizarse de forma concomitante con lágrimas artificiales, debiendo espaciar las aplicaciones al menos 15 minutos. Después de utilizar en ambos ojos, desechar inmediatamente el envase unidosis.

Para evitar la posibilidad de lesiones oculares y contaminación, recomiende a los pacientes que no toquen el ojo u otras superficies con la punta del envase de dosis única.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Lista de excipientes.

Neoplasias oculares o perioculares o condiciones preneoplásicas.

Infección ocular o periorcular activa o sospecha (ver sección 4.4)

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Uso con lentes de contacto

No se ha estudiado este medicamento en pacientes que usan lentes de contacto. En caso de uso de lentes de contacto, éstas se deberán quitar antes de administrar la solución. Las lentes se pueden reinsertar 15 minutos después de la administración de este medicamento de solución oftálmica.

Tratamiento concomitante

La experiencia es limitada en el uso de ciclosporina en el tratamiento de pacientes con glaucoma. Se debe realizar un seguimiento clínico periódico a la hora de tratar a estos pacientes de forma concomitante con este medicamento, en especial con betabloqueantes, que se sabe que disminuyen la secreción lagrimal.

Infecciones

Resuelva las infecciones oculares o perioculares existentes – o sospecha de las mismas - antes de iniciar el tratamiento con este medicamento. Si se produce una infección durante el tratamiento, se debe suspender temporalmente este medicamento hasta que la infección se haya resuelto.

Efectos sobre el sistema inmunitario

Los medicamentos oftálmicos que afectan al sistema inmunitario (entre ellos la ciclosporina) pueden afectar a las defensas del huésped frente a infecciones locales y neoplasias malignas. Por consiguiente, se recomienda examinar el (los) ojo(s) con regularidad.

Contiene Fosfatos

Cequa contiene fosfatos. En casos muy raros, los fosfatos pueden provocar parches nublados en la córnea debido a la acumulación de calcio durante el tratamiento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción con este medicamento.

Combinación con otros medicamentos que pueden afectar al sistema inmunitario

La administración conjunta de ciclosporina con un colirio que contenga corticosteroides puede potenciar los efectos de la ciclosporina en el sistema inmunitario (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/anticoncepción en mujeres

No se recomienda utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos eficaces.

Embarazo

No existen estudios adecuados y bien controlados sobre la administración de este medicamento a mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración sistémica de ciclosporina con una exposición considerada lo bastante superior a la exposición máxima en humanos, lo que indica escasa relevancia para el uso clínico de este medicamento.

No se recomienda utilizar este medicamento durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

La información sobre el efecto de la ciclosporina en recién nacidos/niños es muy limitada; no obstante, a las dosis terapéuticas de ciclosporina presentes en el colirio, es poco probable que haya

cantidades suficientes del medicamento en la leche materna. Por consiguiente, no son de esperar efectos adversos en los lactantes, dado el bajo nivel de exposición potencial, si bien éstos no pueden ser excluidos. Se deben sopesar los beneficios de la lactancia materna para el desarrollo y la salud del lactante junto con la necesidad clínica de la ciclosporina para la madre y de cualquier posible efecto adverso de la ciclosporina en el niño lactante.

Fertilidad

No se dispone de datos sobre los efectos de la ciclosporina en la fertilidad humana. No se ha notificado ninguna alteración de la fertilidad en los animales que han recibido altas dosis de ciclosporina por vía oral o intravenosa (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El colirio puede provocar visión borrosa transitoria e influir en la capacidad para conducir o usar máquinas. Se debe recomendar a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que se les haya aclarado la visión.

4.8 Reacciones adversas

a. Resumen del perfil de seguridad

La evaluación principal de la seguridad de este medicamento se basa en estudios controlados con vehículos. Los datos principales de seguridad los proporciona la extensión de un estudio de seguridad no controlado a largo plazo y un estudio de Fase 1 en voluntarios sanos. En los estudios clínicos controlados con vehículos, más de 520 pacientes fueron tratados con este medicamento. Las reacciones adversas más comunes son dolor en el lugar de la instilación (21,6% frente a 3,8% de los sujetos en el grupo de vehículo), observado inmediatamente después de la administración de este medicamento, hiperemia conjuntival (5,7% frente a 3,6% en el grupo de vehículo) e irritación ocular (1,1 % frente al 0,2% en el grupo de vehículo).

La mayoría de las reacciones adversas notificadas en estudios clínicos con el uso de este medicamento fueron oculares y predominantemente de intensidad leve (aproximadamente el 70% de los acontecimientos adversos en ambos grupos de tratamiento fueron leves) y en la mayoría de los casos se resolvieron sin tratamiento ni secuelas. Los acontecimientos adversos de intensidad grave fueron poco frecuentes.

Los acontecimientos adversos que dieron lugar a la interrupción del estudio (4,2% frente al 1,7%) fueron bajos tanto en el grupo OTX-101 como en el de vehículo.

Se dispuso de datos de seguridad a largo plazo (de 9 a ≥ 12 meses de exposición) de 220 pacientes. No se identificaron nuevas reacciones adversas en estos pacientes.

Las reacciones adversas que se mencionan a continuación fueron observadas en estudios clínicos. Se clasifican según el sistema de clasificación por órganos y sistemas y de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

b. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Frecuentes	Hiperemia conjuntival, irritación ocular
	Poco frecuentes	Aumento del lagrimeo, queratitis puntiforme, fotofobia, dolor ocular, edema conjuntival, blefaritis, infecciones oculares y perioculares
	Muy raras	Se han notificado casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con las córneas dañadas de forma significativa.
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes	Dolor en el lugar de instilación*
	Frecuentes	Reacción en el lugar de instilación Lagrimeo en el lugar de instilación
	Poco frecuentes	Sequedad en el lugar de instilación, prurito en el lugar de instilación, cefalea e irritación de garganta

* Ver sección 4.8c

c. Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Dolor en el lugar de instilación.

El dolor en el lugar de instilación fue muy frecuente en los pacientes tratados con este medicamento. Por lo general, ocurre inmediatamente después de la instilación, pero es de corta duración (de segundos a unos pocos minutos), y se resuelve sin que se deban tomar medidas adicionales.

El dolor de instilación fue predominantemente leve: del 21,6% de los pacientes con dolor en el lugar de la instilación, el 17,8% experimentó dolor leve en el lugar de la instilación.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM

4.9 Sobredosis

No es probable que se produzca una sobredosis tópica después de la administración ocular. Si se produce una sobredosis con este medicamento, el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológico, otros oftalmológicos, Código ATC: S01XA18

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

La ciclosporina es un inhibidor de la calcineurina, con actividad inmunosupresora y antiinflamatoria. Inhibe la activación de los factores de transcripción necesarios para la activación de los linfocitos T y la producción de citoquinas inflamatorias, incluidas la interleucina 2 (IL-2) y el factor de crecimiento de los linfocitos T (TCGF). También se sabe que aumenta la liberación de las citoquinas antiinflamatorias.

En la enfermedad del ojo seco, que implica un mecanismo inflamatorio, la ciclosporina absorbida por los linfocitos T de la superficie ocular inactiva la calcineurina fosfatasa, bloqueando así la liberación de citoquinas proinflamatorias, como la IL-2.

Eficacia clínica

Ensayos clínicos

Se estableció la eficacia y seguridad de este medicamento en dos estudios clínicos separados, aleatorizados, doble ciego, controlados con vehículo, en el que se trataron un total de 1.200 pacientes adultos con la enfermedad del ojo seco (EOS) de moderada a grave (puntuación SANDE ≥ 40) y síntomas presentes durante 6 meses o más. De estos, un total de 524 pacientes fueron tratados con este medicamento, y 525 con vehículo. En los estudios de eficacia, los pacientes fueron tratados 2 veces al día durante 12 semanas. También se requirió que los pacientes tuvieran EOS bilateral respaldada por la presencia de una puntuación de tinción conjuntival con verde lisamina de ≥ 3 a ≤ 9 fuera de 12 (escala NEI).

Los resultados de estos estudios fueron consistentes y se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1 Resumen de los resultados clave de eficacia

Parámetro		OTX-101-2014-001 ¹			OTX-101-2016-001		
		OTX-101	Vehículo	Valor-p	OTX-101	Vehículo	Valor-p
N ² (Inscrito/completado)		152/140	152/144		372/347	373/361	
Aumento de la prueba de Schirmer ≥ 10mm (%)³							
General		16,8%	8,6%	0,0021	16,6%	9,2%	0,0001
B/L < 5mm		20,8	8,9		20,4	10,2	
B/L 5 - 9mm		18,8	10,8		17,3	10,1	
B/L ≥ 10 mm		13,9	6,8		14,8	8,5	
Media de la prueba de Schirmer's (mm)							
Media (DS)	B/L	12,3 (8,67)	12,2 (8,25)		11,89 (7,77)	12,09 (7,73)	
LS Media (SE)	Δ	3,5	0,4	0,0003	2,80	0,99	<0,0001
	B/L	(0,61)	(0,60)		(0,28)	(0,27)	
LGS Total (Max puntuación = 12)							
Media (DS)	B/L	5,40 (1,75)	5,52 (1,665)		5,42 (1,714)	5,52 (1,767)	
LS media (SE)	Δ	-1,57	-0,83	<0,0001	-1,54	-1,15	0,0007
	B/L	(0,133)	(0,131)		(0,082)		
LGS zona Temporal (Max puntuación = 4)							
Media (DS)	B/L	0,92 (0,612)	0,90 (0,627)		0,92 (0,639)	1,00 (0,666)	
LS media (SE)	Δ	-0,34	-0,11	0,0001	-0,33	-0,21	0,0030
	B/L	(0,042)	(0,041)		(0,027)	(0,027)	

LGS Aclaramiento Completo (zona Temporal) ³							
		55,4%	37,2%	≤0,0001	52,9%	45,6%	0,0049
CFS puntuación Total (Max puntuación = 20)							
Media (DS)	B/L	4,40 (2,847)	4,42 (2,636)		4,06 (2,374)	4,30 (2,650)	
LS media (SE)	Δ	-1,33 (0,149)	-0,43 (0,147)	<0,0001	-1,47 (0,075)	-1,11 (0,074)	0,0007
	B/L						
CFS Puntuación Central (Max puntuación =4)							
Media (DS)	B/L	0,76 (0,708)	0,75 (0,704)		0,60 (0,597)	0,69 (0,705)	
LS media (SE)	Δ	-0,28 (0,039)	-0,09 (0,039)	0,0005	-0,30 (0,019)	-0,24 (0,019)	0,0159
	B/L						
CFS Aclaramiento Completo central (%)³							
		50,7%	43,8%	0,0777	65,0%	56,9%	0,0022

B/L = Nivel Basal; Δ B/L = Cambio desde el nivel Basal; LGS = Tinción conjuntival con verde Lisamina (Conjuntiva), CFS = Tinción corneal con Fluoresceína

- 1 Reanalizado para facilitar la comparación con OTX-101-2016-001.
- 2 N= Población de Intención de Tratar
- 3 n = número de sujetos con respuesta en 1 solo ojo + 2 veces el número de sujetos con respuesta en ambos ojos. El Denominador es 2 veces el número de sujetos.

OTX-101-2014-001 fue un estudio de búsqueda de dosis con 2 criterios de valoración coprimarios de eficacia: el cambio medio desde el inicio en el día 84 para la puntuación total de tinción conjuntival en el estudio de ojo designado y la puntuación de síntomas SANDE global. En OTX-101-2016-001, el criterio de valoración principal de eficacia fue la proporción de pacientes con un aumento de ≥ 10 mm desde el inicio en la puntuación de la prueba de Schirmer en el día 84 según los datos de ambos ojos. Otras variables clave de eficacia secundarias y adicionales incluyeron el cambio medio desde el inicio en la puntuación de la prueba de Schirmer, el cambio medio desde el inicio en la puntuación de la tinción conjuntival con verde de lisamina total y temporal, la eliminación de la tinción temporal con verde de lisamina, el cambio medio desde el inicio en la puntuación de la tinción de fluoresceína corneal total y central y eliminación de la tinción corneal central.

Los resultados de ambos estudios fueron consistentes (ver Tabla 1). Este medicamento fue superior al vehículo con respecto al aumento de la producción de lágrimas: una mayor proporción de sujetos tratados con este medicamento respondieron con un incremento en la prueba de Schirmer de ≥ 10 mm en comparación con los sujetos tratados con el vehículo, y el aumento en los resultados de la tinción de LS media de Schirmer fue superior en el grupo tratado con este medicamento. Los pacientes tratados con este medicamento mostraron una mejora superior en el daño corneal utilizando la tinción con fluoresceína (disminución en la puntuación media LS (Least Square) total CFS en la región central de la córnea) en comparación con el grupo tratado con el vehículo. El daño conjuntival (con tincion con verde de lisamina) en el grupo tratado con este medicamento se redujo de forma más significativa que en el grupo tratado con vehículo, como lo demuestra la comparación de las puntuaciones LGS medias de LS para la región general y temporal de la conjuntiva, y el aclaramiento de LGS en la región temporal de la conjuntiva. El efecto observado en la mejora de la superficie ocular (tanto con la tinción corneal como conjuntival) se observó dentro de los 28 días y se mantuvo a lo largo de los estudios.

Tanto este medicamento como su vehículo mejoraron los síntomas (puntuación SANDE) en aproximadamente un 30% sin diferencia estadística entre ellos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los estudios realizados con este medicamento en todos los grupos de la población pediátrica para la enfermedad del ojo seco (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Las concentraciones en sangre de ciclosporina después de la administración ocular tópica de este medicamento dos veces al día en cada ojo en sujetos sanos durante 7 días, y una vez en el día 8, no fueron detectables o bien estuvieron marginalmente por encima del límite inferior de cuantificación del ensayo de 0,100 ng/ml (intervalo 0,101 a 0,195 ng/ml) durante hasta 2 horas después de la administración única, y hasta 4 horas tras la administración de dosis múltiples. Los niveles de ciclosporina en sangre permanecieron muy por debajo de los niveles terapéuticos/tóxicos, y nunca superaron los 0,2 ng/ml.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

Únicamente se observaron reacciones en los estudios preclínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Macroglicérol hidroxistearato
Octoxinol-40
Dihidrógenofosfato de sodio dihidrato (E339)
Hidrogenofosfato de sodio anhidro (E339)
Cloruro sódico
Povidona (E1201)
Ácido Clorhídrico (para ajuste del pH) (E507)
Hidróxido Sódico (para ajuste del pH) (E524)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

Período de validez: 18 meses

Período de validez después de la apertura de la bolsa de aluminio: 5 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C. No congelar. Conservar los envases unidos en la bolsa sellada de aluminio con recubrimiento de polietileno.

Cualquier envase unidos individual abierto que contenga restos de solución debe desecharse inmediatamente después de su uso.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cequa 0,9 mg/ml colirio en solución, se presenta en envases unidos de polietileno de baja densidad (LDPE). Cada envase unidos contiene 0,25 ml de solución.

Los envases unidos de este medicamento se presentan en cajas de cartón de 60 envases unidos: 10 envases unidos (2 tiras de 5 envases unidos) se acondicionan en una bolsa sellada de aluminio con recubrimiento de polietileno; 6 bolsas (con 60 unidades) se acondicionan en cajas de cartón.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sun Pharmaceutical Industries BV
Polarisavenue 87,
2132JH Hoofddorp,
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

89.655

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2024

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>).