

# (riassunto del foglietto illustrativo a cura della Farmacia Internazionale- per l'uso interno della Farmacia)

## PUNTI SALIENTI DELLE INFORMAZIONI SULLA PRESCRIZIONE

Questi punti salienti non includono tutte le informazioni necessarie per utilizzare RESTASIS® 0,05% in modo sicuro ed efficace. Vedi le informazioni complete sulla prescrizione di RESTASIS®.

**RESTASIS® (emulsione oftalmica di ciclosporina) 0,05% Per uso oftalmico topico**  
Approvazione iniziale negli Stati Uniti: 1983

### INDICAZIONI E UTILIZZO

RESTASIS® è un immunosoppressore inibitore della calcineurina indicato per aumentare la produzione lacrimale in pazienti in cui si presume che la produzione lacrimale sia soppressa a causa di un'infezione oculare associata a cheratocongiuntivite secca. Un aumento della produzione lacrimale non è stato osservato nei pazienti che attualmente assumevano farmaci antinfiammatori topici o utilizzavano tappi punctal. (1)

### DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

Instillare una goccia di emulsione oftalmica RESTASIS® due volte al giorno in ciascun occhio a circa 12 ore di distanza. (2)

### FORME DI DOSAGGIO E DOSAGGI

Emulsione oftalmica di ciclosporina 0,5 mg/mL (3)

### CONTROINDICAZIONI

- Ipersensibilità (4)

### AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- Per evitare il rischio di lesioni agli occhi e contaminazione, fare attenzione a non toccare la punta della fiala con gli occhi o con altre superfici. (5.1)

### REAZIONI AVVERSE

La reazione avversa più comune conseguente all'uso di RESTASIS® è stata il bruciore oculare (17%). (6.1)

Per segnalare REAZIONI AVVERSE SOSPETTE, contattare Allergan al numero 1-800-433-8871 o FDA al numero 1-800-FDA-1088 [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

Vedere 17 per le INFORMAZIONI SULLA CONSULENZA AL PAZIENTE.

Revisionato: 07/2017

## INFORMAZIONI COMPLETE SULLA PRESCRIZIONE CONTENUTO\*

### 1 INDICAZIONI E UTILIZZO

### 2 DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

### 3 FORME DI DOSAGGIO E DOSAGGI

### 4 CONTROINDICAZIONI

### 5 AVVERTENZE E PRECAUZIONI

- 5.1 Potenziale danno a contaminazione oculare
- 5.2 Utilizzo con lenti a contatto

### 6 REAZIONI AVVERSE

- 6.1 Esperienza negli studi clinici
- 6.2 Esperienza post-marketing

### 8 USO IN

### POPOLAZIONI SPECIFICHE

- 8.1 Gravidanza
- 8.2 Allattamento
- 8.4 Uso pediatrico
- 8.5 Uso geriatrico

### 11 DESCRIZIONE

### FARMACOLOGIA CLINICA

12.1 Meccanismo d'azione

12.3 Farmacocinetica

### 13 TOSSICOLOGIA

### CLINICA

13.1 Cancerogenesi, mutagenesi, compromissione della fertilità

### 14 STUDI CLINICI

### 16 COME FORNITO/STOCCAGGIO E MANIPOLAZIONE

### 17 INFORMAZIONI SULLA CONSULENZA AL PAZIENTE

\*Le sezioni o sottosezioni messe dalle informazioni prescrittive complete non sono elencate.

## INFORMAZIONI COMPLETE SULLA PRESCRIZIONE

### 1 INDICAZIONI E UTILIZZO

L'emulsione oftalmica **RESTASIS®** è indicata per aumentare la produzione lacrimale nei pazienti in cui si presume che la produzione lacrimale sia soppressa a causa di un'infiammazione oculare associata a cheratocongiuntivite secca. Un aumento della produzione lacrimale non è stato osservato nei pazienti che attualmente assumevano farmaci antinfiammatori topici e utilizzavano tappi punctal.

### DOSAGGIO E SOMMINISTRAZIONE

2 Capovolgere alcune volte il flacone in modo da ottenere un'emulsione uniforme, bianca e opaca prima dell'uso. Instillare una goccia di emulsione oftalmica **RESTASIS®** due volte al giorno in ciascun occhio a circa 12 ore di distanza. **RESTASIS®** può essere utilizzato in concomitanza con colliri lubrificanti consentendo un intervallo di 15 minuti tra i prodotti. Eliminare la fiala immediatamente dopo l'uso.

### 3 FORME DI DOSAGGIO E DOSAGGI Emulsione oftalmica

contenente ciclosporina 0,5 mg/mL

### 4 CONTROINDICAZIONI

**RESTASIS®** è controindicato nei pazienti con ipersensibilità nota o sospetta a uno qualsiasi degli ingredienti della formulazione.

### 5 AVVERTENZE E PRECAUZIONI

#### 5.1 Potenziale di lesioni oculari e contaminazione

Fare attenzione a non toccare la punta della fiala con gli occhi o con altre superfici per evitare potenziali lesioni degli occhi e contaminazione.

#### 5.2 Utilizzare con lenti a contatto

**RESTASIS®** non deve essere somministrato mentre si indossano lenti a contatto. I pazienti con ridotta produzione lacrimale in genere non devono indossare lenti a contatto. Se si indossano lenti a contatto, queste devono essere rimosse prima della somministrazione dell'emulsione. Le lenti possono essere reinserite 15 minuti dopo la somministrazione di **RESTASIS®** emulsione oftalmica.

### 6 REAZIONI AVVERSE

Le seguenti reazioni avverse gravi sono descritte altrove nell'etichettatura: • Potenziale rischio di lesioni oculari e contaminazione [vedere Avvertenze e precauzioni (5.1)]

#### 6.1 Esperienza negli studi clinici

Poiché gli studi clinici sono condotti in condizioni molto variabili, i tassi di reazioni avverse osservati negli studi clinici di un farmaco non possono essere direttamente confrontati con i tassi negli studi clinici di un altro farmaco e potrebbero non riflettere i tassi osservati nella pratica.

Negli studi clinici, la reazione avversa più comune conseguente all'uso di **RESTASIS®** è stata il bruciore oculare (17%).

Altre reazioni riportate nell'1%-5% dei pazienti includevano iperemia congiuntivale, secrezione, epifora, dolore oculare, sensazione di corpo estraneo, prurito, bruciore e disturbi visivi (il più delle volte offuscamento).

## 6.2 Esperienza post-marketing

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate durante l'uso post-approvazione di **RESTASIS®**. Poiché queste reazioni vengono segnalate volontariamente da una popolazione di dimensioni incerte, non è sempre possibile stimare in modo affidabile la loro frequenza o stabilire una relazione causale con l'esposizione all'farmaco.

Le reazioni segnalate hanno incluso: ipersensibilità (compresione degli occhi, orticaria, rinite, angioedema grave, gonfiore del viso, gonfiore della lingua, edema faringeo e dispnea); lesioni superficiali dell'occhio (dovute al contatto della punta del flaconcino con l'occhio durante la somministrazione).

## 8 USO IN POPOLAZIONI SPECIFICHE

### 8.1 Riepilogo dei rischi in \_\_\_\_\_

**Gravidanza** La somministrazione clinica di ciclosporina emulsione oftalmica allo 0,05% non viene rilevata a livello sistemico dopo somministrazione topica oculare [vedere *Farmacologia clinica (12.3)*] e non si prevede che l'uso materno determini un'esposizione del feto all'farmaco. La somministrazione orale di ciclosporina a ratte o conigli gravide non ha prodotto teratogenicità a dosi clinicamente rilevanti (vedi *Dati*).

#### Dati

##### *Dati sugli*

*animali* A dosi tossiche per la madre (30 mg/kg/giorno nei ratti e 100 mg/kg/giorno nei conigli), la soluzione orale di ciclosporina (USP) si è rivelata teratogena, come indicato dall'aumento della mortalità pre e postnatale, dalla riduzione del peso fetale e dai ritardi scheletrici. Queste dosi (normalizzate rispetto alla superficie corporea) sono rispettivamente 5.000 e 32.000 volte maggiori della dose umana giornaliera raccomandata, pari a una goccia (circa 28mL) di emulsione oftalmica di ciclosporina allo 0,05% due volte al giorno in ciascun occhio di una persona di 60 kg (0,001 mg/kg/giorno), presupponendo che l'intera dose venga assorbita. Non è stata osservata alcuna evidenza di tossicità embrionofetale nei ratti o nei conigli trattati con ciclosporina durante l'organogenesi a dosi orali fino a 17 mg/kg/giorno o 30 mg/kg/giorno, rispettivamente. Queste dosi nei ratti e nei conigli sono rispettivamente circa 2.000 e 10.000 volte maggiori della dose giornaliera raccomandata nell'uomo.

Una dose orale di 45 mg/kg/giorno di ciclosporina somministrata ai ratti dal 15° giorno di gravidanza fino al 21° giorno dopo il parto ha prodotto tossicità materna e un aumento della mortalità postnatale nelle prole. Questa dose è 7.000 volte maggiore della dose giornaliera raccomandata per l'uomo. Non sono stati osservati effetti avversi nelle madri o nelle prole a dosi orali fino a 15 mg/kg/giorno (2.000 volte superiori alla dose giornaliera raccomandata nell'uomo).

### 8.2 Riepilogo dei rischi

#### legati

All'allattamento È noto che la ciclosporina è presente nel latte umano dopo somministrazione sistemica, ma la sua presenza nel latte umano dopo trattamento topico non è stata studiata. Sebbene le concentrazioni ematiche non siano rilevabili dopo la somministrazione topica di **RESTASIS®** emulsione oftalmica [vedere *Farmacologia clinica (12.3)*], si deve prestare cautela quando **RESTASIS®** viene somministrato a una donna che allatta. I benefici per lo sviluppo e la salute derivanti dall'allattamento al seno dovrebbero essere considerati insieme alla necessità clinica della madre di **RESTASIS®** e ad eventuali effetti avversi della ciclosporina sul bambino allattato al seno.

### 8.4 Uso pediatrico

La sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età inferiore a 16 anni.

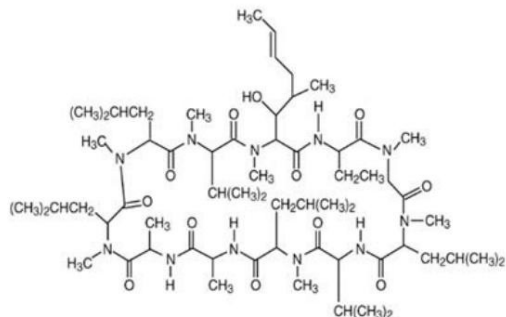
## 8.5 Uso geriatrico

Non è stata osservata alcuna differenza complessiva in termini di sicurezza ed efficacia tra i pazienti anziani e quelli più giovani.

## 11 DESCRIZIONE

**RESTASIS®** (emulsione oftalmica di ciclosporina) 0,05% contiene un immunosoppressore topico inibitore della calcineurina con effetti antinfiammatori. Il nome chimico della ciclosporina è Ciclo[[[(E)-(2S,3R,4R)-3-idrossi-4-metil-2-(metilammino)-6-octenoil]-L-2-amminobutiril-N-metilglicil-N-metil-L-leucil-L-valil-N-metil-L-leucil-L-alanil-D-alanil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-leucil-N-metil-L-valil]] ed ha la seguente struttura:

Formula strutturale



Formula: C<sub>62</sub>H<sub>111</sub>N<sub>11</sub>O<sub>12</sub> Mol. Peso: 1202,6

La ciclosporina è una polvere bianca fine. **RESTASIS®** si presenta come un'emulsione omogenea da bianca opaca a leggermente traslucida. Ha un'osmolalità compresa tra 230 e 320 mOsmol/kg e un pH compreso tra 6,5 e 8,0. Ogni mL di emulsione oftalmica **RESTASIS®** contiene **Attivo:** ciclosporina 0,05% **Inattivi:** glicerina; olio di ricino; polisorbato 80; copolimero carbomer tipo A; acqua purificata; idrossido di sodio per regolare il pH.

## 12 FARMACOLOGIA CLINICA

### 12.1 Meccanismo di azione

La ciclosporina è un agente immunosoppressore quando somministrata per via sistemica.

Nei pazienti nei quali si presume che la produzione lacrimale sia soppressa a causa di un'infezione oculare associata a cheratocongiuntivite secca, si ritiene che l'emulsione di ciclosporina agisca come un immunomodulatore parziale. L'esatto meccanismo d'azione non è noto.

### 12.3 Farmacocinetica

Le concentrazioni di ciclosporina nel sangue sono state misurate utilizzando uno specifico test di cromatografia liquida-spettrometria di massa ad alta pressione. Le concentrazioni ematiche di ciclosporina, in tutti i campioni raccolti, dopo somministrazione topica di **RESTASIS®** 0,05%, due volte al giorno, in esseri umani per un massimo di 12 mesi, sono inferiori al limite di quantificazione di 0,1 µg/mL. Non è stato rilevato alcun accumulo di farmaco nel sangue durante i 12 mesi di trattamento con **RESTASIS®** emulsione oftalmica.

## 13 TOSSICOLOGIA NON CLINICA

### 13.1 Cancerogenesi, mutagenesi, compromissione della fertilità

#### Studi di

carcinogenicità sistemica sono stati condotti su topi e ratti maschi e femmine. Nello studio di 78 settimane sui topi per via orale (dieta), alle dosi di 0,5, 4 e 16 mg/kg/die, è stata riscontrata evidenza di un trend statisticamente significativo per i linfomi e i sarcomi nelle femmine e per l'incidenza di carcinomi epatocellulari nelle donne di età media. Le dosi nei maschi superavano significativamente il valore di controllo.

Nello studio di 24 mesi sui ratti per via orale (dieta), condotti a 0,5, 2 e 8 mg/kg/die gli adenomi delle cellule delle isole pancreatiche hanno superato significativamente la percentuale di controllo nel livello di dose basso. I carcinomi epatocellulari e gli adenomi delle cellule delle isole pancreatiche non erano correlati alla dose. Le basse dosi nei topi nei ratti sono circa 80 volte maggiori (normalizzate rispetto alla superficie corporea) della dose giornaliera raccomandata per l'uomo di una goccia (circa 28 mcL) di RESTASIS® allo 0,05% due volte al giorno in ciascun occhio di una persona di 60 kg (0,001 mg/kg/giorno), presupponendo che l'intera dose venga assorbita.

#### Mutagenesi

La ciclosporina non è risultata mutagena/genotossica nel test Ames, nel test V79-HGPRT, nel test del micronucleo nei topi nei criceti cinesi, nei test di aberrazione cromosomica nel midollo osseo del criceto cinese, nel test della letale dominante nel topo e nel test del DNA riparazione dello spermatidi topi trattati. Uno studio che ha analizzato l'induzione dello scambio di cromatidi fratelli (SCE) mediante ciclosporina utilizzando linfociti umani *in vitro* ha fornito indicazioni di un effetto positivo (vale a dire, induzione di SCE).

#### Compromissione della fertilità

Negli studi condotti su ratti maschi e femmine trattati con dosi orali di ciclosporina fino a 15 mg/kg/giorno (circa 2.000 volte la dose umana giornaliera di 0,001 mg/kg/giorno normalizzata per la superficie corporea) non è stata dimostrata alcuna compromissione della fertilità per 9 settimane (maschio) e 2 settimane (femmina) prima dell'accoppiamento.

## 14 STUDI CLINICI

Sono stati condotti quattro studi clinici multicentrici, randomizzati, adeguati e ben controllati su circa 1.200 pazienti affetti da cheratocongiuntivite secca da moderata a grave. RESTASIS® ha dimostrato aumenti statisticamente significativi della bagnatura di Schirmer di 10 mm rispetto al veicolo a sei mesi in pazienti la cui produzione lacrimale si presumeva soppressa a causa di un'infiammazione oculare. Questo effetto è stato osservato in circa il 15% dei pazienti trattati con RESTASIS® emulsione oftalmica rispetto a circa il 5% dei pazienti trattati con il veicolo.

Un aumento della produzione lacrimale non è stato osservato nei pazienti che attualmente assumevano farmaci antiinfiammatori topici o utilizzavano tappi puntali.

Non è stato segnalato alcun aumento delle infezioni oculari batteriche o fungine in seguito alla somministrazione di RESTASIS®.

## 16 COME FORNITO/STOCCAGGIO E MANIPOLAZIONE

L'emulsione oftalmica RESTASIS® è confezionata in flaconcini monouso sterili e conservanti. Ciascuna fiala contiene 0,4 mL di materiale di riempimento in una fiala LDPE da 0,4 mL; 30 o 60 flaconcini sono confezionati in un vassoio di polipropilene con coperchio e pelabile in alluminio. L'intero contenuto di ciascuna vaschetta (30 fiale o 60 fiale) deve essere dispensato intatto.

30 fiale da 0,4 ml ciascuna -NDC 0023-9163-3060

fiale da 0,4 ml ciascuna -NDC 0023-9163-60

**Conservazione:** conservare a 15°-25°C (59°-77°F).

**Manipolazione del**

**contenitore** Consigliare ai pazienti di non permettere alla punta della fiala di toccare l'occhio o qualsiasi superficie, poiché ciò potrebbe contaminare l'emulsione. Consigliare ai pazienti di non toccare la punta della fiala con gli occhi per evitare potenziali lesioni agli occhi [vedere Avvertenze e precauzioni (5.1)].

**Utilizzare con lenti a contatto**

**RESTASIS®** non deve essere somministrato mentre si indossano lenti a contatto. I pazienti con ridotta produzione lacrimale in genere non devono indossare lenti a contatto. Avvertire i pazienti che, se indossano lenti a contatto, queste devono essere rimosse prima della somministrazione dell'emulsione. Le lenti possono essere reinserite 15 minuti dopo la somministrazione dell'emulsione oftalmica **RESTASIS®** [vedere Avvertenze e precauzioni (5.2)].

**Somministrazione**

Avvisare i pazienti che l'emulsione di una fiala monouso deve essere utilizzata immediatamente dopo l'apertura per la somministrazione in uno o entrambi gli occhi e che il contenuto rimanente deve essere eliminato immediatamente dopo la somministrazione.

© 2017 Allergan. Tutti i diritti riservati.

Tutti i marchi sono di proprietà dei rispettivi proprietari.

Brevettato. Vedi [www.allergan.com/patents](http://www.allergan.com/patents)

Irvine, CA 92612

Prodotto negli Stati Uniti



71876US19