

#### ACCION TERAPEUTICA:

**TOPTEAR®** es un producto farmacéutico destinado a Lubricar y Humectar el *ojo* externo en casos de insuficiencia de secreción lagrimal o daño corneal.

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando el tiempo de rotura de la película lagrimal(BUT) - break up time - detectada con fluoresceína y produciendo un alivio casi instantáneo de los síntomas de ojo seco.

La estructura del ácido hialurónico se puede comparar a una esponja constituida por una estructura de cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre estas moléculas.

La dilución del ácido hialurónico varía la proporción de polisacáridos respecto al agua pero retiene sus propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas.

Estas propiedades facilitan la adhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células aliviando la irritación ocular en los casos de queratitis sicca.

**Código ATC:** S01XA-

#### COMPOSICIÓN Y PRESENTACIÓN

Cada mL de **TOPTEAR®** solución contiene:

|                            |     |    |
|----------------------------|-----|----|
| Hialuronato de sodio       | 4,0 | mg |
| Fosfato monosódico anhidro | 0,1 | mg |
| Fosfato disódico anhidro   | 1,0 | mg |
| Cloruro de sodio           | 8,0 | mg |
| Sorbato de potasio         | 1,8 | mg |
| Agua purificada csp        | 1,0 | mL |

FOLLETO PARA INFORMACION MEDICA  
EXCLUSIVAMENTE NO INCLUIDO EN  
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

DEPARTAMENTO DE CONTROL NACIONAL  
Nº REG 19994/03  
SECCION REGISTRO

#### INDICACIONES

Se utiliza como lubricante ocular, para el alivio temporal del ardor, sensación de cuerpo extraño, escozor y resequedad.

#### CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS / PROPIEDADES

##### ACCION FARMACOLÓGICA:

El ácido hialurónico(AH) es un glicosaminoglicano que se halla en la naturaleza (bipolímero) y es un importante componente estructural de casi todas las matrices de los tejidos conectivos de los animales vertebrados.

En el cuerpo humano es encontrado en el humor acuoso, cuerpo vítreo, cordón umbilical, líquido sinovial y piel. Tiene excelentes propiedades viscoelásticas y lubricantes.

El ácido hialurónico está formado por unidades de N-acetil-D-glucosamina repetidas unidades al ácido D-glucurónico, es decir, que el ácido hialurónico es un polímero disacárido compuesto de ácido glucurónico y N-acetilglucosamina (cadena constituida por un número elevado de estas mismas unidades N-acetil-D-glucosamina y ácido D-glucurónico).

El ácido hialurónico es el principal constituyente del líquido sinovial contribuyendo notoriamente a la nutrición y lubricación de la superficie del cartílago articular.

El ácido hialurónico es un polisacárido lineal que interactúa con otros proteoglicanos que proveen de estabilidad y elasticidad a las matrices extracelulares de todos los tejidos. Esta red de macromoléculas regula la hidratación del tejido y el movimiento de sustancias en el interior de

los compartimentos intersticiales. La acción del ácido hialurónico puede ser atribuida a esta especie de estructura tipo esponja formada por la cadena de polisacáridos la cuál retiene agua. Las moléculas de agua absorbidas se liberan a partir de la esponja de ácido hialurónico a una velocidad más lenta.

En consecuencia, se considera al ácido hialurónico como un agente de absorción y retención de agua.

El ácido hialurónico es un importante constituyente de la matriz extracelular(tejido conectivo intercelular) y posee un relevante rol mecánico(lubricante), humectante y biológico en el desarrollo y cicatrización de heridas y procesos inflamatorios tisulares.

### **MECANISMO DE ACCIÓN, (farmacodinamia)**

El ácido hialurónico se adhiere al epitelio de la córnea, incrementando(prolongando) el tiempo de ruptura de la película lagrimal(BUT) – break up time – detectada con fluoresceína(break up time) y produciendo un alivio casi instantáneo de los síntomas de ojo seco.

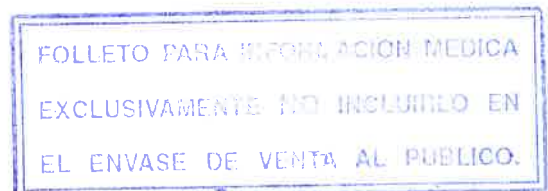
La estructura del ácido hialurónico se puede comparar a una esponja constituida por una estructura de cadenas de polisacáridos con abundante agua atrapada entre estas moléculas.

La dilución del ácido hialurónico varía la proporción de polisacáridos respecto al agua pero retiene sus propiedades humectantes, lubricantes, adherentes y viscoelásticas.

Esta propiedades facilitan la dhesión del ácido hialurónico a la superficie de las células y provoca el alivio de los malestares y disminuye la irritación ocular en los casos de queratitis sicca

*Las propiedades terapéuticas ventajosas del AH pueden resumirse en los fenómenos y conceptos:*

1. *Adherencia*
2. *Humectación*
3. *Lubricación,*
4. *Viscoelasticidad,*
5. *Cicatrización,*
6. *Pseudoplasticidad(extensión y cobertura),*
7. *Permanencia.*



### **CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad conocida a alguno de los componentes de la fórmula.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS, ALIMENTARIAS Y CON DISPOSITIVOS PARA SU APLICACIÓN:** No posee

### **ADVERTENCIAS:**

Si la afección se agrava, persiste más de 72 horas, aparecen dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, suspender el uso del producto y consultar con un profesional.

Use el producto sólo si el envase se halla intacto.

No utilice el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Es aconsejable evitar el uso simultáneo de soluciones detergentes o antisépticas.

### **PRECAUCIONES:**

Si la afección se agrava, persiste más de 72 horas, aparecen dolor o alteración de la visión y/o la irritación ocular se acentúa, suspender el uso del producto y consultar con un profesional.

Use el producto sólo si el envase se encuentra sellado o intacto.

Los pacientes deben ser instruidos para evitar que el pico del envase entre en contacto con el ojo, las estructuras circundantes, los dedos de las manos o cualquier otra superficie, pues ello puede causar la contaminación del pico por bacterias que comúnmente provocan infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede resultar en daño serio del ojo y la subsecuente pérdida de visión.

No emplee el medicamento después de la fecha de vencimiento indicada.

Es aconsejable evitar el uso simultáneo de soluciones detergentes o antisépticas.

**¿EN QUÉ SE DIFERENCIA ESTE PRODUCTO DESDE EL PUNTO DE VISTA FARMACOCINÉTICO Y FARMACODINÁMICO DE FÁRMACOS EMPLEADOS EN PATOLOGÍAS SIMILARES?**

1° El ácido hialurónico en solución posee un tiempo de permanencia precorneal más prolongado que las soluciones salinas isotónicas en conejos y en humanos. Por lo tanto cuando es usado como vehículo de principios activos prolonga su permanencia en el ojo anterior y su absorción conjuntival y corneal.

2° Las soluciones de ácido hialurónico logran su eficacia debido principalmente a su propiedad lubricante. Como tal, este agente ofrece beneficios en una amplia variedad de afecciones patológicas que afectan a la superficie de la córnea y que causan síntomas irritativos.

Al disminuir la fricción sobre la superficie ocular durante el parpadeo, el ácido hialurónico permite una mejor curación epitelial y mayor permanencia proveyendo alivio de los síntomas.

3° Si la mayor retención de agua por el ácido hialurónico es un factor significativo, una prolongación del tiempo de ruptura(break up time) del film lagrimal es la consecuencia. El hecho de que los síntomas de la queratitis sicca sean controlados con el uso de las gotas de ácido hialurónico instilado sólo unas pocas veces diarias se debe a un recambio lagrimal más lento en el paciente con ojo seco que permite a la solución permanecer en contacto con el ojo por períodos de tiempo más prolongados.

4° Las soluciones de AH poseen propiedades biofísicas similares a la de las glicoproteínas mucosas de las lágrimas naturales.

5° El ácido hialurónico promueve la curación de las heridas del epitelio corneal, protege el epitelio corneal y posee la propiedad de retener agua(hidrofilia).

6° Debido al amplio número de cargas negativas de la molécula, el ácido hialurónico es capaz de retener enormes cantidades de agua(hidrofilia) y así humectar y lubricar las estructuras con las que está en contacto. Ciertas propiedades del ácido hialurónico tales como la prolongada permanencia en la superficie ocular y el incremento del tiempo de evaporación lagrimal desde la superficie ocular que siguen a la aplicación hacen de él un eficaz agente terapéutico.

7° El ácido hialurónico es un componente importante de la matriz extracelular (intercelular) y juega un rol relevante en varios fenómenos biológicos, tales como la inflamación y la curación de heridas. La aplicación del AH en la membrana perforada del tímpano incrementa el porcentaje de curación del epitelio y reduce la formación de cicatrices. Han sido informados que los receptores de ácido hialurónico existen en una variedad de epitelios y se encuentran frecuentemente en las células epiteliales que se hallan en proliferación activa(procesos de reparación). Experimentos in vitro han demostrado que AH puede acelerar la migración celular epitelial corneal. AH mostró una influencia positiva sobre la curación(cicatrización) del epitelio corneal en heridas por álcalis.

8° El AH hace disminuir el porcentaje de evaporación de agua en sistemas in vitro.

Estas disminuciones son explicables por las propiedades de retención de agua de la molécula del AH.

9° En contraste a los experimentos in vitro, se encontró que el AH in vivo incrementa el porcentaje de evaporación cuando es aplicado en gotas oftálmicas en los sujetos normales.

En efecto los resultados in vivo mostraron que el AH incrementa el porcentaje de evaporación en los sujetos humanos normales. Los resultados presentes fortalecen la noción de que el tratamiento del ojo seco el AH en gotas oftálmicas puede ser de beneficio terapéutico debido a la retención de agua por este bipolímero.

Este incremento en el porcentaje de evaporación in vivo en sujetos normales no se debe a la irritación ocular por el AH, ya que la velocidad del parpadeo y la irritación conjuntival no son afectadas.

Por el contrario, con el agregado de AH, el porcentaje de evaporación en los pacientes con ojo seco fue significativamente menor que en los sujetos normales. El incremento en el porcentaje de evaporación observado in vivo en sujetos normales con aplicaciones de AH se debe a una elevación en el contenido acuoso de las lágrimas extendiéndolas sobre una amplia área superficial del epitelio corneal en dichos sujetos. Así se evidencia que mientras en el ojo sano el AH hidrata más a la superficie y por ende hay mayor evaporación, en el ojo seco el AH hidrata más a la superficie ocular pero al mismo tiempo retiene más el agua en la misma, aumentando la humectación y el tiempo de hidratación de la superficie ocular.

10° El AH ha mostrado una excelente conducta pseudoplástica (de dispersión y extensión) típica, como la de las lágrimas y glicoproteínas mucosas naturales. Esta propiedad contribuye a la estabilidad de la película lagrimal y la humectación de la superficie ocular.

11° Además, se ha reportado que el AH estimula in vitro la migración celular epitelial de la córnea y acelera la curación de los defectos del epitelio corneal y la heridas de la córnea por álcali in vivo, como lo hace la fibronectina y el factor de crecimiento epidérmico.

El AH puede desempeñar estas acciones biológicas cuando es administrado a pacientes con ojo seco. En estos casos puede promover la re-epitelización, la que a su vez puede mejorar la humectación corneal y la distribución del film lagrimal.

#### EXPERIENCIAS CLÍNICAS REALIZADAS CON LA SOLUCIÓN OFTÁLMICA DE HIALURONATO DE SODIO

##### 1) Efecto del AH en solución oftálmica en el manchado periférico de los usuarios de lentes de contacto rígidas. Motozumi Itoi et al. CLAO J. 1995; 21(4):261-264

Se evaluó la eficacia del AH en solución oftálmica en usuarios de lentes de contacto rígidas en un estudio multicéntrico doble ciego que consideró 4 instituciones y 43 pacientes.

Tanto el AH(0,1%) como las soluciones oftálmicas de control(lágrimas artificiales) utilizadas fueron libres de conservantes. Los pacientes fueron divididos al azar en 2 grupos.

El grupo de testeo recibió AH solución oftálmica y el grupo de control recibió lágrimas artificiales como una solución oftálmica de control. Los agentes fueron instilados 6 veces al día durante 2 semanas mientras los pacientes usaron lentes de contacto.

Aunque los síntomas subjetivos mejoraron de manera similar en los dos grupos (la observación con lámpara de hendidura, la tinción corneal y la fotografía del segmento ocular anterior) se demostraron resultados mejores en los ojos que habían recibido AH en

PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.

FOLLETO PARA USO PROFESIONAL MEDICO  
EXCLUSIVAMENTE PARA USO EN  
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

solución oftálmica. Concluimos que el AH en solución oftálmica es eficaz y seguro para tratamiento de la tinción en hora 3 y 98 tinción periférica) en los usuarios de lentes de contacto rígidas.

**2) Caracterización de las propiedades de retención de agua del AH. Masatsugu Nakamura et al. Cornea 1993;12(5):433-436**

Se examinó la propiedad de retención de agua del AH a causa de los informes de efectos terapéuticos satisfactorios en el tratamiento del ojo seco. La dosis de AH retardó la pérdida de agua de una solución manteniendo la temperatura y humedad constantes. Similarmente la pérdida de agua fue retardada cuando el AH fue colocado encima de un gel de agar.

Los descensos en la pérdida de agua no se relacionaron a cambios en el peso molecular del AH.

Estos resultados sugieren que el AH mejora la retención de agua sobre la superficie corneal y probablemente incrementa la humectación corneal.

En consecuencia las gotas oftálmicas de AH de sodio pueden ser beneficiosas en el tratamiento del ojo seco.

**3) El efecto del ácido hialurónico sobre la proliferación de las células del epitelio corneal. Masami Inove and Chikako Katakami. Invest Ophthalmol.&Vis Sci 1993;34(7):2313 -2315.**

Los autores investigan los mecanismos por los cuales el AH estimula la cicatrización de las heridas del epitelio corneal. El efecto del AH sobre la proliferación de las células epiteliales se examinó en comparación con el factor de crecimiento epidérmico(FCE) y la fibronectina(FN).

En las córneas cultivadas con AH a concentraciones de 400 y 1000 µg/ml el número de células epiteliales que incorporaron timidina fue significativamente más alto que en las córneas de control.

En las córneas cultivadas con FCE en todas las concentraciones la incorporación de timidina fue también más elevada que el control.

La FN no afectó la proliferación celular.

El AH estimula la proliferación celular del epitelio corneal. Este efecto estimulante del AH sobre la proliferación de las células epiteliales explica parcialmente su efecto de estimulación de la cicatrización de heridas del epitelio corneal.

**4) El uso de AH tópico en el tratamiento del síndrome de ojo seco refractario. Vincent P. Deluise and W. Scott Peterson. Ann Ophthalmol 1984;16:823-824**

Se evaluaron 28 pacientes con síndrome de ojo seco en el marzo del síndrome de Sjögren primario o secundario, administrándoseles AH en lágrimas. En 26 de los 28 pacientes se notaron mejorías subjetivas y objetivas caracterizadas por disminución del ardor, picazón y de la sensación de cuerpos extraños, disminución de los filamentos mucosos y del manchado con rosa de Bengala en la córnea y conjuntiva y por otro lado el incremento del brillo de la córnea y del BUT.

**5) Efecto del AH sobre el BUT en pacientes con ojo seco. L.S.Mengher et al. Br. J. Ophthalmol. 1986;70:442-447**

Se evaluaron los efectos del AH(libre de conservantes) al 0,1% en 10 pacientes con ojo seco. El BUT precorneal fue evaluado por medio de una técnica no invasiva, y la severidad de los síntomas fue valorada antes y después del tratamiento sobre una escala de 0 a +3. se halló que la estabilidad del film lagrimal se incrementó significativamente ( $p<0.005$ ) en los ojos tratados con AH. Los síntomas de picazón y ardor se aliviaron significativamente en los ojos tratados.

**6) AH en gotas oftálmicas en el tratamiento del ojo seco. Shigeto Shimmura, Masafumi Ono et al. Br. J. Ophthalmol.1995, 79:1007-1011**

Varios estudios en el pasado han intentado demostrar la eficacia de AH en el tratamiento del ojo seco.

Estos estudios reclutaron un amplio grupo de pacientes y han incorporado desde el primer momento en la evaluación al manchado del epitelio con la fluoresceína y con rosa de Bengala.

**Método:**

18 córneas de conejos albinos fueron utilizadas en un estudio básico en animales para demostrar la eficacia del AH comparando los efectos sobre la velocidad en la curación del epitelio.

La concentración óptima utilizada en los estudios clínicos fue determinada por los resultados de los estudios básicos previos. Este estudio consideró a 104 pacientes con Síndrome de ojo seco fueron enrolados en un estudio clínico controlado doble ciego. Los pacientes recibieron gotas de AH en un ojo y medicación control en el otro ojo durante 4 semanas. El grado de los síntomas subjetivos y los controles clínicos fueron realizados a los 2 y 4 semanas.

**Resultados:**

En los estudios con animales con las concentraciones de AH al 0,1% y 0,5% se aceleró significativamente el tiempo de recuperación de las lesiones corneales producidas por vapor de yodo( $p<0.01$ ). En los estudios clínicos no fueron observadas diferencias estadísticas significativas en el mejoramiento subjetivo de los síntomas o en el manchado con rosa de Bengala, si bien el score de fluoresceína mejoró significativamente en los ojos que recibieron AH ( $p=0,0001$ ) a las 4 semanas.

**Conclusión:**

Las gotas de AH aplicadas en seis dosis diarias no pudieron demostrar ventajas sobre las lágrimas artificiales convencionales en el mejoramiento de los síntomas subjetivos, pero juegan un rol beneficioso en el mantenimiento de un epitelio corneal sano.

**7) Las gotas oftálmicas de AH incrementan la estabilidad de la película precorneal. Takashi Hamano, Koji Horimoto, Mitsue Lee and Sadao Komemushi.Jpn. J. Ophthalmol 1996;40:62-65.**

El AH en gotas oftálmicas puede aliviar varios síntomas del ojo seco por prolongación de la estabilidad del film lagrimal precorneal. Para determinar la concentración más efectiva del AH, se estudió los efectos dependientes de la concentración del AH en gotas oftálmicas en el BUT del film lagrimal precorneal en 12 voluntarios. Estos sujetos poseían

un BUT de 10 segundos o menos y un volumen lagrimal bajo, determinado con el test de fino rayo rojo fenol (Phenol red thread test). Recibieron cuatro concentraciones diferentes de gotas oftálmicas de AH(0;0,05;0,1 y 0,3%). El BUT se midió no invasivamente usando un microscopio especular de no contacto antes de la instilación de la gota de AH y a los 5, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos después de la instilación. El período de estabilidad del film lagrimal fue prolongado significativamente con aquellas soluciones que contenían las concentraciones de 0,1% y 0,3% en todas las mediciones( $p<0,05$ ), si bien los ojos tratados con 0% y 0,05% mostraron una prolongación no significativa de la estabilidad del film lagrimal en algunas mediciones. Los hallazgos de este estudio confirman que el AH a una concentración de 0,1% como mínimo es requerida para retrasar el BUT de la película lagrimal precorneal.

**8) Tiempo de residencia en la superficie ocular de las lágrimas artificiales. Snibson GR, Greaves JL et al. Cornea 1992;11(4):288-293.**

Las soluciones de hidroxipropilmetilcelulosa(HPMC) y alcohol polivinílico(PVA) son lágrimas artificiales muy utilizadas. Sin embargo, su utilidad está limitada por la breve duración de su efecto. Las soluciones de ácido hialurónico(AH) diluidas poseen propiedades reológicas no-newtonianas con alta viscosidad y escasa tendencia a dividirse o separarse, con lo cual podría esperarse un aumento del tiempo de residencia sobre la superficie ocular. Utilizando métodos de cuantificación, se estimaron los tiempos de residencia sobre la superficie ocular de HPMC 0,3%, PVA 1,4% y AH 0,2% en 6 pacientes con queratoconjuntivitis sicca. El AH tuvo un promedio de vida media sobre la superficie ocular de 321 segundos que fue significativamente más prolongado que el de HPMC(44 segundos,  $p=0,012$ ) y que el de PVA(39 segundos,  $p=0,013$ ).

**9) Tratamiento del Síndrome de Ojo seco con hialuronato de sodio. Un reporte preliminar. Polak FM, McNiece MT. Cornea 1982;1(2):133-136.**

Los parámetros evaluados en este estudio fueron los siguientes:

**Dolor:** desaparece inmediatamente después de la administración de hialuronato de sodio(HS) y se mantiene por un período prolongado.

**Visión:** se observó una mejoría después del 2° ó 3° día de tratamiento, dependiendo de la severidad de la enfermedad y la condición anatómica de la córnea.

**Reducción de la inflamación:** el enrojecimiento ocular mejoró dentro de la 1° semana de tratamiento sin el uso de corticoides. La mejoría de la iritis se relacionó con el grado de cicatrización epitelial.

**10) El tratamiento a largo plazo con lágrimas artificiales conteniendo hialuronato de sodio redujo el daño de la superficie ocular en pacientes con ojo seco. Aragona P, Papa V, Micali A et al. Inst. de Oftalmol. Universidad de Messina, Italia. Br. J. Ophthalmol. 2002 Feb., 86/2:181-184.**

**Objetivo:** explorar el efecto de las soluciones oftálmicas que contienen hialuronato de sodio sobre la superficie ocular en pacientes con ojo seco durante un tratamiento a largo plazo.

**Métodos:** se lleva a cabo un estudio doble ciego y aleatorio, integrado por 86 pacientes con ojo seco de moderado a severo(cumpliendo las siguientes condiciones: valores del

Test de fluoresceína y/o rosa de Bengala de cómo mínimo 3, tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT) < 10 segundos, o Test de Schirmer < 5,5 mm).

Los pacientes fueron tratados con hialuronato de sodio o solución salina durante 3 meses, administrándose 1 gota cada 4 a 8 veces por día. Se evaluaron los síntomas subjetivos, se realizaron exámenes con lámpara de hendidura y citología de impresión bulbar, luego 1, 2 y 3 meses. Los resultados de la citología de impresión fueron considerados como un parámetro de eficacia primaria en estudio.

**Resultados:**

El análisis de eficacia se realizó sobre un total de 44 pacientes quienes respetaron totalmente el protocolo de estudio. Los valores obtenidos de la citología de impresión a los 3 meses de comenzado el estudio mostraron una mejoría respecto de los valores basales ( $p=0,024$  vs valores basales).

Al mismo tiempo, la diferencia respecto del tratamiento con placebo fue estadísticamente significativa ( $p=0,036$ ) a favor del hialuronato de sodio.

Los fármacos utilizados en el estudio fueron bien tolerados y no se registraron efectos adversos relacionados con el tratamiento durante el período de estudio.

**Conclusiones:**

Los preparados oftálmicos que contienen Hialuronato de sodio mejoran efectivamente el daño del epitelio de la superficie ocular asociado al Síndrome de ojo seco.

En consecuencia, evaluando los reportes de eficacia sobre los síntomas, las propiedades sobre la cicatrización del daño epitelial de la superficie ocular y la acción antiinflamatoria, podríamos considerar al hialuronato de sodio como un tratamiento particularmente integral del Síndrome de ojo seco.

**11) Eficacia del ácido hialurónico sobre la función de la barrera del epitelio corneal en el ojo seco. Yokoi N, Komuro A et al. Br. J. Ophthalmol. 1997 jul, 81/7:533-536.**

**Objetivo:** Conocer cuantitativamente la eficacia del ácido hialurónico sobre la disrupción de la película lagrimal en pacientes con ojo seco. La función barrera del epitelio corneal es evaluada a través de la medición de la permeabilidad de la fluoresceína utilizando un fluorofotómetro con lámpara de hendidura.

**Métodos:**

Se asignaron a este estudio 11 pacientes con Síndrome de ojo seco. Se instiló una solución oftálmica de ácido hialurónico 0,1% 5 veces por día en el ojo derecho en adición a la aplicación de las lágrimas artificiales utilizadas usualmente. El ojo izquierdo recibió solamente las lágrimas artificiales utilizadas normalmente. La función de la barrera corneal se evaluó el día pretratamiento y a las 2 y 4 semanas después del tratamiento. A través de fluorofotometría se midió la captación de fluoresceína en los sectores central e inferior de la córnea.

**Resultados:**

Dos semanas después de iniciado el estudio, las córneas derechas tratadas con ácido hialurónico muestran una mejoría significativa de la barrera del epitelio corneal en el sector inferior, comparado con los valores basales ( $p<0,025$ ) 4 semanas después de iniciado el estudio, las córneas tratadas muestran una significativa mejoría en su porción central ( $p<0,025$ ) y continua la mejoría en la porción inferior con respecto al estado inicial; por otro lado las córneas izquierdas no tratadas no mostraron mejoría durante el curso de este estudio.

**Conclusiones:**

Este estudio sugiere que el Ácido Hialurónico es efectivo en el tratamiento de la disrupción epitelial de la córnea en el Síndrome de ojo seco.

**12) La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal. Hamano T;Horimoto K, et al :Jpn. J. Ophthalmol.1996, 40/1:62-65**

La solución oftálmica de hialuronato de sodio alivia varios síntomas del Síndrome de ojo seco, prolongando la estabilidad del film lagrimal precorneal. Para determinar o evaluar la concewntración más efectiva se estudiaron los efectos "concentración – dependencia" de una solución oftálmica de hialuronato de sodio sobre el tiempo de ruptura del film lagrimal precorneal(BUT) en 12 voluntarios .

Estos sujetos tuvieron un BUT de 10 segundos o menos y un volumen lagrimal bajo determinado con el Test del hilo de rojo fenol. Los voluntarios recibieron una solución oftálmica de hialuronato de sodio con 4 concentraciones diferentes(0%(placebo); 0,05%; 0,1% y o,3%).

Las mediciones de BUT se realizaron mediante un método no invasivo con un microscopio especular sin contacto con la superficie ocular, antes de la administración de la solución oftálmica de hialuronato de sodio y luego de 5, 15, 30, 60, 120 y 180 minutos.

El período de estabilidad de film lagrimal se prolonmgó significativamente con las soluciones que tenían concentraciones de 0,1% y 0,3% en todos los tiempos evaluados( $p<0,05$ ), mientras que los ojos tratados con las concentraciones de 0%(placebo) y 0,05% no mostraron una prolongación significativa de la estabilidad del film lagrimal en ninguno de los tiempos evaluados.

Los resultados de este estudio que se requiere al menos una concentración de 0,1% de hialuronato de sodio para prolongar el tiempo de ruptura del film lagrimal precorneal.

**13) AH en el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca. Un estudio clínico doble enmascarado. B.B. Sand et al. Acta Ophthalmologica 1989;67:181-183**

Los efectos del AH en gotas oftálmicas en el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca(QCS) fueron evaluados en una prueba clínica cruzada, doble ciego, comparando el efecto de soluciones oftálmicas al 0,1%, al 0,2% y placebo en 20 pacientes. Se encontraron significativas disminuciones en el manchado con rosa de Bengala e incrementos del BUT después del tratamiento con la concentración al 0,2% comparado con el placebo.

Diferencias no significativas fueron encontradas en las pruebas de Schirmer y sensibilidad de la córnea.

**Conclusión:** Este estudio demuestra que el AH en gotas oftálmicas puede ser un valioso nuevo agente en el manejo de la QCS.

**14) Un estudio clínico multicéntrico, cruzado, placebo controlado, aleatorio y doble ciego se lleva a cabo para dtereminar la eficacia de hialuronato de sodio 0,1% en el tratamiento del Síndrome del ojo seco. Condon PI, McEwen CG et al. Br. J. Ophthalmol.1999, 83/10:1121 - 4****Objetivo:**

El hialuronato de sodio otorga una mejoría objetiva y subjetiva en pacientes con síndrome de ojo seco. Este estudio compara la eficacia y seguridad de una solución de hialuronato

PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.

EXCLUSIVAMENTE PARA USO MEDICO EN  
EL ENVASE DE VENTA AL PUBLICO.

de sodio 0,1% con respecto a una solución salina 0,9% en el tratamiento de los síntomas del síndrome de ojo seco.

**Métodos:**

Se realiza una prueba clínica cruzada, doble ciego, donde se asignan aleatoriamente a los pacientes para recibir hialuronato de sodio o solución salina, 1 ó 2 gotas en cada ojo, 3 a 4 veces por día.

Al término de 28 días de tratamiento, los pacientes son cambiados al otro grupo de tratamiento durante otro período de 28 días.

**Resultados:**

Se incluyern a 70 pacientes en el análisis de eficacia y se observan mejorías significativas en los resultados del Test de Schirmer( $p=0,0006$ ) y de tinción con rosa de bengala( $p=0,0001$ ) durante el tratamiento con hialuronato de sodio.

En la evaluación subjetiva, la mayoría de los pacientes opinaron que el hialuronato de sodio fue más efectivo que la solución salina, aliviando los síntomas de quemazón y de sensación de cuerpo extraño ( $p<0,001$ ).

No se reportaron efectos adversos atribuibles al tratamiento con hialuronato de sodio.

**Conclusión:**

El estudio muestra beneficios significativos del hialuronato de sodio sobre la solución salina tanto en la evaluación subjetiva como en la objetiva del Síndrome de ojo seco. El hialuronato de sodio es bien tolerado.

**POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Según la necesidad de cada paciente se decidirá la frecuencia de aplicación.

Como posología habitual se recomienda una o dos gotas en el saco conjuntival del (de los ) ojo(s) afectado(s) tres veces por día.

Durante la aplicación el envase debe mantenerse en posición vertical. A la compresión se origina una gota que se separa fácilmente del pico del envase.

Es importante destacar que la duración del tratamiento depende entre otros factores de la evolución del cuadro clínico y del criterio del médico tratante.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

Los pacientes deben ser instruidos para que si desarrollan una afección ocular intercurrente(e.g. trauma o infección) o se someten a cirugía ocular consulten inmediatamente al médico con relación a la continuación del uso del envase multidosis que han estado usando.

Se les debe recomendar a los pacientes que si desarrollan cualquier tipo de reacciones oculares, particularmente conjuntivitis y reacciones palpebrales deben buscar inmediatamente el asesoramiento médico. Si se administra más de un fármaco tópico oftálmico, los fármacos deben ser administrados al menos con un intervalo de 5(cinco) minutos entre uno y otro.

***Embarazo:***

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ya que los estudios efectuados en reproducción animal, no siempre predicen la respuesta en los seres humanos.

**TOPTEAR®** solo debe usarse en el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.



***Lactancia:***

No se ha establecido si el hialuronato de sodio es excretado en la leche humana, se debe actuar con precaución cuando **TOPTEAR®** es administrado a una mujer que amamanta.

***Uso Pediátrico:***

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos no han sido establecidas.

***Uso Geriátrico:***

No se han observado diferencias clínicas en la seguridad y efectividad entre la población de edad avanzada y otros pacientes adultos.

**REACCIONES ADVERSAS:**

En raros casos se ha observado una fugaz disminución de la visión a la instilación, que es debida a la densidad de la solución, ese efecto desaparece rápidamente.

Es posible observar en algún raro caso, intolerancia (quemazón o irritación) sin consecuencias ulteriores que no requieren modificación del tratamiento.

**SOBREDOSIFICACIÓN:**

No se han reportado casos en que haya habido sobredosis no tratada.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comuníquese con los centros de toxicología existentes en la ciudad.

**PRESENTACIÓN:**

**TOPTEAR®** :Frasco gotario multidosis conteniendo 10 ml de solución oftálmica estéril.

**ALMACENAMIENTO Y CONSERVACIÓN:**

Conservar a temperatura ambiente a menos de 30°C. Proteger de la luz y la humedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Efecto del AH en solución oftálmica en el manchado periférico de los usuarios de lentes de contacto rígidas. Motozumi Itoi et al. CLAO J. 1995; 21(4):261-264
2. Caracterización de las propiedades de retención de agua del AH. Masatsugu Nakamura et al. Cornea 1993;12(5):433-436
3. El efecto del ácido hialurónico sobre la proliferación de las células del epitelio corneal. Masami Inove and Chikako Katakami. Invest Ophthalmol.&Vis Sci 1993;34(7):2313 – 2315.
4. El uso de AH tópico en el tratamiento del síndrome de ojo seco refractario. Vincent P. Deluise and W. Scott Peterson. Ann Ophthalmol 1984;16:823-824
5. Efecto del AH sobre el BUT en pacientes con ojo seco. L.S.Mengher et al. Br. J. Ophthalmol. 1986;70:442-447
6. AH en gotas oftálmicas en el tratamiento del ojo seco. Shigeto Shimmura, Masafumi Ono et al. Br. J. Ophthalmol.1995, 79:1007-1011
7. Las gotas oftálmicas de AH incrementan la estabilidad de la película precorneal. Takashi Hamano, Koji Horimoto, Mitsue Lee and Sadao Komemushi.Jpn. J. Ophthalmol 1996;40:62-65.
8. Tiempo de residencia en la superficie ocular de las lágrimas artificiales. Snibson GR, Greaves JL et al. Cornea 1992;11(4):288-293.
9. Tratamiento del Síndrome de Ojo seco con hialuronato de sodio. Un reporte preliminar. Polak FM, McNiece MT. Cornea 1982;1(2):133-136.
10. El tratamiento a largo plazo con lágrimas artificiales conteniendo hialuronato de sodio redujo el daño de la superficie ocular en pacientes con ojo seco. Aragona P, Papa V, Micali A et al. Inst. de Oftalmol. Universidad de Messina, Italia. Br. J. Ophthalmol. 2002 Feb., 86/2:181-184.
11. Eficacia del ácido hialurónico sobre la función de la barrera del epitelio corneal en el ojo seco. Yokoi N, Komuro A et al. Br. J. Ophthalmol.1997 jul, 81/7:533-536.
12. La solución oftálmica de hialuronato de sodio aumenta la estabilidad del film lagrimal. Hamano T;Horimoto K, et al :Jpn. J. Ophthalmol.1996, 40/1:62-65
13. AH en el tratamiento de la queratoconjuntivitis sicca. Un estudio clínico doble enmascarado. B.B. Sand et al. Acta Ophthalmologica 1989;67:181-183
14. Un estudio clínico multicéntrico, cruzado, placebo controlado, aleatorio y doble ciego se lleva a cabo para determinar la eficacia de hialuronato de sodio 0,1% en el tratamiento del Síndrome del ojo seco. Condon PI, McEwen CG et al. Br. J. Ophthalmol.1999, 83/10:1121 - 4

PHARMA INVESTI DE CHILE S.A.

