

Nº Ref.:MT803287/16

GZR/JMC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 23878/16

Santiago, 25 de noviembre de 2016

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Carmen Gloria Paredes Venegas, Responsable Técnico y D. Renato Felipe Coronado Sarabia, Representante Legal de Alcon Laboratorios Chile Ltda., ingresada bajo la referencia Nº MT803287, de fecha de 11 de agosto de 2016, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA, Registro Sanitario Nº F-17624/14;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 11 de agosto de 2016, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-17624/14 del producto farmacéutico SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2016081183584923, emitido por Tesorería General de la República con fecha 11 de agosto de 2016; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA**, registro sanitario Nº F-17624/14, concedido a Alcon Laboratorios Chile Ltda., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNIQUESE

Jefa (S) SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
O.F. XIMENA GONZALEZ FRUGONE
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD



Transcrito Fielmente
Ministro de Fe

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA****1 NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO**

SYSTANE* Ultra Solución Oftálmica.

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA, conforme a la última fórmula aprobada en el registro

Cada mL de SYSTANE Ultra Solución Oftálmica contiene:

Activos: Polietilenglicol 400 0.4% y propilenglicol 0.3%.

Excipientes: Hidroxipropil guar 8A (AL-12355), sorbitol, cloruro de potasio, cloruro de sodio, 2-amino-2-metilpropanol (AMP Ultra PC2000), policuaternio-1 (Polyquad*), ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, ácido bórico, agua purificada c.s.

3 FORMA FARMACÉUTICA

Solución estéril para administración ocular tópica.

4 DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Para el alivio temporal del ardor e irritación provocados por la sequedad ocular.

4.2 Posología y método de administración**Posología**Adultos y ancianos

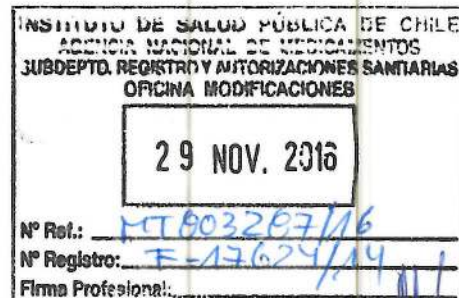
Instilar 1-2 gotas en el ojo afectado según sea necesario.

SYSTANE* Ultra Solución Oftálmica puede ser utilizado para lubricar y humectar lentes de contacto de uso diario, extendido y desechables tanto de hidrogel de silicona como los lentes suaves (hidrofílicos). SYSTANE* Ultra Solución Oftálmica al humectar sus lentes de contacto, reduce la incomodidad causada por la incomodidad asociada al uso de lentes de contacto y ayuda a remover el material particulado que pueda causar irritación y/o incomodidad.

Mientras utiliza sus lentes de contacto, si aparece irritación, incomodidad o sensación de visión borrosa, instile 1 o 2 gotas sobre el lente y parpadee 2 a 3 veces.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de SYSTANE Ultra Solución Oftálmica en niños no ha sido establecida.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Enfermedad hepática y renal

La seguridad y eficacia de SYSTANE Ultra Solución Oftálmica no ha sido establecida en pacientes con enfermedad hepática/renal.

Método de administración

- Para uso ocular únicamente
- Si la solución cambia de color o se vuelve turbia, no utilice el producto.
- Después de remover la tapa, si el sello de inviolabilidad esta suelto, remuévalo antes de utilizar el producto.
- Si se está utilizando más de un producto oftálmico, éstos deben ser administrados con al menos 5 minutos de diferencia. Los ungüentos deben administrarse al final.
- Puede ser utilizado según sea necesario durante el día
- Ponga una gota en el ojo y parpadee.
- Ara evitar la contaminación, no toque la punta del frasco con ninguna superficie. Vuelva a poner la tapa después de utilizar.

4.3 Contraindicaciones

Personas alérgicas a cualquier ingrediente de SYSTANE Ultra Solución Oftálmica.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso

Si usted experimenta incomodidad ocular persistente, lagrimeo excesivo, dolor de cabeza, cambios en la visión, o enrojecimiento del ojo deje de utilizar el producto y consulte a su especialista si el problema se convierte más serio.

Después de remover la tapa, si el sello de inviolabilidad está suelto, remuévalo antes de utilizar el producto.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No existen datos adecuados sobre el impacto de SYSTANE Ultra Solución Oftálmica en la fertilidad, embarazo y la lactancia. No obstante todos los componentes de este producto son farmacológicamente inertes o generalmente se clasifican como no tóxicos o no irritantes ya que los estudios convencionales y evaluaciones de riesgos de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico, y toxicidad de reproducción y del

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

desarrollo, no han identificado peligro para humanos). Por lo tanto, no se anticipan efectos sobre la fertilidad o durante el embarazo y la lactancia.

4.7 Efectos en la habilidad de conducir o utilizar máquinas

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la habilidad para conducir o utilizar maquinarias. Si ocurre visión borrosa después de la aplicación, el paciente debe esperar que la visión se aclare antes de conducir o utilizar maquinarias.

4.8 Efectos adversos

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas tras la administración de SYSTANE Ultra Solución Oftálmica. La frecuencia no ha podido ser estimada a partir de los datos disponibles.

Clasificación Órgano-Sistema	Reacciones adversas [Término preferido MedDRA (v.18.1)]
Desórdenes oculares	Dolor ocular, prurito ocular, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, hiperemia ocular, visión borrosa.

4.9 Sobredosis

Debido a las características de esta preparación, no se esperan efectos tóxicos tras la sobredosis ocular de este producto, no en la ingesta accidental del contenido de un frasco.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Absorción

Polietilenglicol 400

No existen datos disponibles sobre la administración ocular; sin embargo, toda la información de soporte deriva de la administración sistémica.

Polietilenglicol (PEGs) ha mostrado ser absorbido desde el tracto gastrointestinal. El porcentaje absorbido es altamente dependiente del peso molecular donde un bajo peso molecular (<1000Da) muestra absorción parcial en el intestino delgado tras la administración oral. La administración oral de PEG resulta en una absorción oral de 50-65%. El PEG con un mayor peso molecular, mayor a 4000 Da, tiene una mínima absorción a través de la piel intacta.

Propilenglicol

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

No existen datos disponibles tras la administración ocular; por lo tanto, toda la información de soporte deriva de la administración sistémica.

Estudios en animales han mostrado que el propilenglicol se absorbe rápidamente tras la administración en gatos, ratas y conejos.

Distribución

Polietilenglicol 400

Se han realizado estudios sobre la distribución de PEG 400 en la circulación sistémica tras la administración oral, administración intravenosa o tópica. Se ha informado que PEG 400 difunde intracelularmente en base al cálculo del volumen de distribución en perros tras la administración endovenosa.

Propilenglicol

Se han realizado estudios sobre la distribución de propilenglicol en la circulación sistémica tras la administración oral, endovenosa y tópica. Luego de la administración endovenosa de 120-600 mg/m² de propilenglicol el promedio del V_d fue ~0.780 L/Kg y tras la administración oral el volumen aparente de distribución fue ~0.5 L/Kg. Estos valores son aproximadamente el valor total del cuerpo lo que indica que el propilenglicol se distribuye de manera uniforme en los tejidos.

Biotransformación

Polietilenglicol 400

Solo se detectaron pequeños niveles de productos metabólicos tras la administración oral.

Estudios de metabolismo de PEG han mostrado la formación de ácido carboxílico a partir de la oxidación de los grupos alcohólicos terminales. Los metabolitos ácido oxálico y carboxílico del PEG han sido identificados en el plasma y orina en humanos.

Propilenglicol

Se ha informado que el propilenglicol sistémico se somete a metabolismo oxidativo a ácido láctico y pirúvico y dióxido de carbono. Los estudios en ratas han mostrado un incremento en el contenido de glucógeno hepático siguiente a una dieta que contiene propilenglicol.

Eliminación

Polietilenglicol 400

Se ha demostrado que tras la administración oral de PEG 400, los niveles sistémicos se excretan primariamente inalterados en la orina y en las heces. La excreción urinaria de PEG ocurre a través

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

de filtración glomerular pasivo y por lo tanto dependiente del peso molecular. Los datos en humanos muestran un que la eliminación por vía urinaria es la principal. En perros, el PEG con un peso molecular de 400-4000 son eliminados en el plasma con una tasa idéntica a la tasa de filtración glomerular, lo que sugiere un proceso de filtración pasivo.

Propilenglicol

El Propilenglicol eliminado de la sangre es proporcional a la concentración. Se ha mostrado que la eliminación ocurre a través de metabolismo y excreción renal con aproximadamente un tercio a un medio de la dosis administrada recuperada en la orina.

<Linealidad / No linealidad >

Polietilenglicol 400

No se han realizado estudios de dosis variadas en relación con exposiciones sistémicas.

Propilenglicol

La cinética no lineal tras infusiones intravenosas crecientes en pacientes muestra una eliminación saturable en rangos de dosis de propilenglicol de 3-15 g/m².

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Datos no clínicos no revelan especial peligro para los humanos en base a estudios convencionales o a evaluaciones de riesgo, seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad, potencial carcinogénico y de toxicidad reproductiva y del desarrollo.

6 DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Hidroxipropil guar 8A (AL-12355)	Modificador de la viscosidad
Sorbitol	Agente de tonicidad
Cloruro de potasio	Agente de tonicidad
Cloruro de sodio	Agente de tonicidad
2-amino-2-metilpropanol (AMP Ultra PC2000)	Tampón
Policuaternio-1 (Polyquad)	Conservante
Ácido clorhídrico	Ajuste de pH
Hidróxido de sodio	Ajuste de pH
Ácido bórico	Agente tamponante
Agua purificada	Vehículo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida Media

Ver la fecha de vencimiento indicada en el estuche.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar a no más de 30°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Esta solución se suministra en frascos de 10 mL.

6.6 Instrucciones de uso y manejo

- Para evitar la contaminación, nunca toque la punta del frasco con alguna superficie.
- Utilice el producto antes de la fecha de vencimiento indicada en el estuche.
- No utilizar si el producto cambia de color.
- EVIDENCIA DE MANIPULACIÓN: No utilice el producto si el sello de seguridad está dañado o ausente. No lo utilice si el envase ha sido abierto o dañado.
- En caso de ingestión, obtenga ayuda médica.
- Mantener fuera del alcance de los niños.
- Vuelva a colocar la tapa después de usarlo.
- Mantener el recipiente herméticamente cerrado cuando no esté en uso.
- Se puede utilizar durante un máximo de 6 meses tras la primera apertura.
- Descarte el contenido remanente tras 6 meses desde la primera apertura.

Reg. ISP N° F-17624

Fabricado por: Alcon Laboratories Inc., Fort Worth TX 76134-2099, Estados Unidos.

Importado por: Alcon Laboratorios Chile Ltda., Rosario Norte 615 piso 10, Las Condes, Santiago, Chile.

Distribuido por: Kuehne + Nagel Ltda., Carlos Fernández 260, Santiago, por cuenta de Alcon Laboratorios Chile Ltda.

*Marca de Novartis

©Novartis 2016

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

REFERENCIAS

1. Alcon 07-17 CSR (TDOC - 0008182). Acute Comfort and Blurring Profile Evaluation of Lubricant Eye Drops FID 112903. Septiembre 2008.
2. Alcon 07-24 CSR (TDOC – 0008504). The Effect of Lubricant Eye Drops FID 112903 on Visual Performance. Enero 2009.
3. Alcon 07-33 CSR (TDOC – 0009176). An Evaluation of the Safety and Efficacy of Lubricant Eye Drops FID 112903. Marzo 2009.
4. Alcon C-10-028 (TDOC – 0013899). An Evaluation of FID 112903 as a Rewetting Drop. Agosto 2010.
5. Alcon C-10-125 (TDOC – 0014352). Evaluation of QD FID 112903 as a Rewetting Drop. Enero 2012.
6. Alcon M-12-040 (TDOC – 0018349). Clinical Evaluation of Systane Ultra Compared to Optive in Ocular Surface Staining. Octubre 2014.
7. Astroff, B. SYSTANE Ultra Lubricant Eye Drops (FID 112903) Biocompatibility Conformance Summary. Alcon Report #TDOC-0013139. 2015a
8. Astroff, B. SYSTANE Ultra Lubricant Eye Drops Unit Dose (FID 114473) Biocompatibility Conformance Summary. Alcon Report #TDOC-0012643. 2015b
9. Bartlett JD, editor. Ophthalmic drug facts. 20th ed. St. Louis (MI): Wolters Kluwer Health, Inc; 2009. p. 112-5.
10. Bartlett JD, Jaanus SD, editors. Clinical ocular pharmacology, 5th edition. St. Louis (MO): Butterworth-Heinemann; 2008. p. 39-45.
11. Best Practice Journal: Causes, complications and treatment of a red eye. Issue 54 August 2013;54:8-21
12. Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW; Cosmetic Ingredient Review Expert Panel, Andersen FA. Final amended report on safety assessment on aminomethyl propanol and aminomethyl propanediol. Int J Toxicol. 28(6 Suppl): 141S-61S. 2009.
13. Chadwick, V. S., S. F. Phillips, and A. F. Hofmann. "Measurements of intestinal permeability using low molecular weight polyethylene glycols (PEG 400). I. Chemical analysis and biological properties of PEG 400." Gastroenterology 73.2 (1977): 241-246.
14. Clinical Evident Report for Systane Ultra Lubricating Eye Drops (CER TDOC-0017862) Version 2.0.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

15. Code of Federal Regulations. Ophthalmic drug products for over-the-counter human use. 21CFR349, Abril 2015.
16. Cohen S. et Al. Evaluation of clinical outcomes in patients with dry eye disease using lubricant eye drops containing polyethylene glycol or Carboxymethylcellulose. Clinical Ophthalmology 2013 8:157-164.
17. Determination of Discard Date for Systane Ultra Lubricating Eye Drops FID 112903 (TDOC-0009293) DiPiro, J. T., et al. "Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEGelectrolyte lavage solution." Clinical pharmacy 5.2 (1986): 153.
18. Friedman DI. Headache and the eye. Curr Pain Headache Rep. 2008;12(4):296-304.
19. Friedman DI, Gordon LK, Quiros PA. Headache attributable to disorders of the eye. Curr Pain Headache Rep. 2010;14(1):62-72.
20. Fruijtier-Polloth, C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicology. 214: 1-38, 2005.
21. Gaunt IF, Carpanini FM, Grasso P, Lansdown AB. Long-term toxicity of propylene glycol in rats. Food Cosmet Toxicol. 10(2): 151-6, 1972.
22. Gupta U, Beaulieu J, Chapin Hopper J, Hagler AR, Hills-Perry P. Teratogenic evaluation of alternative vehicles: PEG-400, cremophor, carboxy-methylcellulose; comparisons with methylcellulose. Teratology. 53:111, 1996.
23. Hanzlik, P. J., et al. "General metabolic and glycogenic actions of propylene glycol and some other glycols." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 67.1 (1939): 114-126.
24. Joint Formulary Committee. Administration of drugs to the eye. [citado el 21 de Diciembre del 2009]. En: British national formulary [Internet]. Londres: BMJ Group and RPS Publishing; 2009. Disponible en: <http://www.medicinescomplete.com>. Lawrenson J. Optometrist Formulary. The College of Optometrists 2011;128-129
25. Lehman, A. J., and H. W. Newman. "Propylene glycol: Rate of metabolism absorption, and excretion, with a method for estimation in body fluids." Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 60.3 (1937): 312-322.
26. Mauger TF, Craig EL. Havener's Ocular Pharmacology. 6th ed. St. Louis (MI): Mosby; 1994. p. 85-91.
27. Mindel JS. Pharmacokinetics. [citado el 22 de Junio del 2010]. In: Tasman W, Jaeger EA; editors.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

28. Duane's ophthalmology, 2009 edition [Internet]. Philadelphia (PA): Lippincott, Williams & Wilkins; 2009. [sobre 19 p.]. Disponible en:
<http://oph.ucsd.edu/residents/learning/duanes/index.html>
29. Organization for Economic Cooperation and Development (OECD) Screening Information Dataset for 1,2-DIHYDROXYPROPANE. 2001.
30. Robertson D. Dry eyes. [Internet] Feb 21, 2013 [Cited 20/04/2015] Disponible en URL:
<http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/dry-eyes/expert-answers/artificial-tears/faq-20058422?p=1>
31. Rowe RC, Sheskey PJ, Walter GC, Fenton ME, editors. Propylene Glycol. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. London (Inglaterra); 2009 p. 592-594 (a)
32. Rowe RC, Sheskey PJ, Walter GC, Fenton ME, editors. Polyethylene Glycol. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th Ed. London (Inglaterra); 2009 p. 517-522 (b)
33. Shaffer C, Boyd FH, Critchfield Nair JH. "The absorption and excretion of a liquid polyethylene glycol." J Am Pharm Assoc 1950;39(6): 340.
34. Shaffer, C. Boyd, Frances H. Critchfield, and Charles P. Carpenter. "Renal excretion and volume distribution of some polyethylene glycols in the dog." American Journal of Physiology--Legacy Content 152.1 (1947): 93-99.
35. Steiner M. On the correct use of eye drops. Aust Prescr 2008;31(1):16-7.
36. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM, editors. Pediatric dosage handbook. 10th ed. Hudson (OH): Lexi-Comp, Inc; 2003. pp. 831-2.
37. Tauber J. Efficacy, tolerability and comfort of a 0.3% hypromellose gel ophthalmic lubricant in the treatment of patients with moderate to severe dry eye syndrome. Current Medical Research and Opinion 2007;23 (11):2629-36.
38. Technical Transfer (base document) documentation (PR114473.04/PR112903.16) US Food and Drug Administration (FDA). Polyethylene Glycol. [citado el 18 de Marzo del 2016] En: FDA inactive ingredients database [Online]. US Food and Drug Administration; 2013. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> (a)
39. US Food and Drug Administration (FDA). Propylene glycol. [citado el 18 de Marzo del 2016]. En: FDA inactive ingredients database [Online]. US Food and Drug Administration; 2013. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/iig/index.cfm> (b)
40. Van Winkle W. "Quantitative gastrointestinal absorption and renal excretion of propylene glycol." J Pharm Exp Ther 1941;72(3):344-353.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SYSTANE ULTRA SOLUCIÓN OFTÁLMICA

41. Wang IJ, Lin IC, Hou YC, Hu FR. A comparison of the effect of carbomer-, cellulose- and mineral oil-based artificial tear formulations. Eur J Ophthalmol. 2007;17(2): 151-9.
42. Werley MS, McDonald P, Lilly P, Kirkpatrick D, Wallery J, Byron P, Venitz J. Non-clinical safety and pharmacokinetic evaluations of propylene glycol aerosol in Sprague-Dawley rats and Beagle dogs. Toxicology. 5; 287(1-3): 76-90, 2011
43. Yu DK, Elmquist WF, Sawchuk RJ. Pharmacokinetics of propylene glycol in humans during multiple dosing regimens. J Pharm Sci 1985;74(8):876-879.