INFORMACIÓN PRINCIPAL DEL PRODUCTO
DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Nombre
Z-HYALIN™ plus, Z-HYALIN™ plus multipack(10 x Z-HYAIN™ plus)

Propósito deseado
Substancia visco elástica para facilitar la cirugía intraocular.

Composición
Cada ml de Z-HYALIN™ plus contiene:

Hialuronato de sodio	15.00 mg	
Cloruro de sodio	8.50 mg	Eur. Ph
Dihidrato de hidrógeno ortofosfato disódico	0.22 mg	Eur. Ph
Dihidrógeno fosfato sódico dihidrato	0.04 mg	Eur. Ph.
Inyecciones de agua	*q. s*	Eur. Ph

Forma del dispositivo

Z-HYALIN™ plus es una solución visco elástica clara en reposo, no así bajo presión puede pasar muy fácil a través de una fina cánula. Z-HYALIN™ plus consiste de 1.5 % de hialuronato de sodio en una solución salina amortiguadora fosfato, el cuál es liberado a la cámara anterior del ojo durante la cirugía intraocular utilizando la jeringa pre-llenada estéril lista para usar y una cánula de 27G.
Z-HYALIN™ plus 1.0 ml se esteriliza por filtración, cubierto de manera aséptica dentro de una jeringa de vidrio desechable. La jeringa de pre-llenado estéril se empaca dentro de una ampolleta estéril por dentro y por fuera y una caja de cartón. Las superficies externas de la jeringa y el interior del blíster se esterilizan con oxido de etileno para permitir el manejo aséptico dentro del quirófano estéril. También se proporciona una cánula estéril desechable de 27G. El accesorio de seguridad de la cánula hacia la jeringa se sostiene por un seguro Luer colocado en la punta de la jeringa. Etiquetas de identificación de los lotes y el folleto del producto también se incluyen en la caja.

Hialuronato de sodio es una cadena larga de polisacáridos creada para la repetición de unidades disacáridos, las cuales se producen de manera natural en el cuerpo humano. El hialuronato de sodio, con un peso molecular promedio de 2 millones de Daltons, se disuelve en solución fisiológica salina. Z-HYALIN™ plus tiene un pH y osmolaridad similar al del humor acuoso.

Tamaños del contenedor y paquetes

<u>Z-HYALIN™ plus</u>

Una jeringa de vidrio lista para usarse de 2.25 ml contiene 1.0 ml de Z-HYALIN™ plus. La jeringa pre-llenada viene dentro de una ampolleta estéril por dentro y por fuera. Dentro de la caja se adjunta una cánula estéril de un sólo uso, con la jeringa en blíster, etiquetas de identificación del lote y el folleto del producto dentro de la caja.

<u>Z-HYALIN™ plus multipack</u>
Una jeringa de vidrio lista para usarse de 2.25 ml contiene 1.0 ml de Z-HYALIN™. La jeringa pre-llenada viene dentro de una pequeña bolsa. Dentro de la caja multipack también encontrará una bolsa con 10 jeringas de un sólo uso, diez cánulas en blíster, diez tiras de etiquetas de identificación del lote y el folleto del producto en una caja Z-HYALIN™ multi empaque.

COMPORTAMIENTO

El comportamiento de Z-HYALIN™ plus se debe a sus propiedades reológicas.

La visco elasticidad tiene la pseudoplasticidad de permitir que se libere en el lugar de uso por medio de una cánula con facilidad, y la elasticidad proporciona una estructura estable dentro de la cual se puede realizar la cirugía intraocular. Manteniendo el pH fisiológico y osmolaridad, la isotonicidad de la solución asegura un trauma mínimo de las células de la superficie interna del ojo.

El hialuronato es un compuesto del cuerpo que se produce de manera natural y se distribuye ampliamente, se encuentra de manera abundante en aquellas áreas ricas en tejido conectivo libre, como lo es la piel, liquido sinovial y el ojo.

Se demostró por estudios clínicos que la fórmula es la apropiada para el propósito deseado.

PROPÓSITO DESEADO/CONTRAINDICACIONES E INFORMACIÓN PARA SU USO

Propósito deseado

Substancia visco elástica para facilitar la cirugía intraocular.

En intervenciones quirúrgicas, incluyendo la cámara anterior, como cirugía de cataratas, trasplantes corneales y cirugías de glaucoma, se introduce Z-HYALIN™ por medio de una cánula dentro de la cámara anterior. Esto crea y mantiene una cámara profunda y espacio para maniobrar minimizando así el riesgo de un daño mecánico en cualquiera de las estructuras involucradas. La visco elasticidad también se puede utilizar como una herramienta suave para mover tejidos y objetos.

Contraindicaciones

No se conoce ninguna hasta el momento.

Instrucciones de uso

Retirar del estado de enfriamiento aproximadamente una hora antes de la cirugía para permitir que este se aclimate a temperatura ambiente.

La cantidad de visco elasticidad se determina por el tipo de cirugía.
Se administra por medio de inyección dentro de la cámara anterior en las diferentes etapas de la cirugía.

Al final de la cirugía, antes de cerrar la herida se remueve el Z-HYALIN™ plus utilizando un método de aspiración y/o irrigación. Se requiere de cuidado para asegurar que la visco elasticidad se retira de la cámara anterior, incluyendo el lente posterior. Los residuos de visco elasticidad pueden causar un bloqueo en los canales de flujo lo que puede resultar en un incremento en la presión intraocular. Z-HYALIN™ plus no irrigado del ojo después de la cirugía se retira por proceso natural a través de la malla trabecular hacia la circulación general y es metabolizada por el hígado.

Advertencias y Precauciones

No usarse si el empaque estéril se encuentra dañado.

Z-HYALIN™ plus es un producto de un sólo uso y se debe utilizar para un sólo paciente. La jeringa pre-llenada debe mantenerse dentro de un campo estéril durante el proceso quirúrgico.

Si Z-HYALIN™ plus se utiliza en un segundo paciente se compromete la esterilidad del producto y existe el riesgo de una reacción de un cuerpo extraño y/o infección en el ojo.

La cánula tampoco deberá reusarse porque Z-HYALIN™ plus puede tornase turbio debido a la precipitación de la presencia de agentes catiónicos como cloruro de benzalconio o residuos de detergente dentro de la cánula después de la re-esterilización.

El hialuronato de sodio se produce por la fermentación del *Streptococcus equi* y se purifica de manera rigurosa. Aun así el médico deberá considerar la inmunología y otros riesgos potenciales que pueden asociarse con la inyección de cualquier material biológico.

En extrañas ocasiones en los productos visco elástico se ha observado que llegan a ser ligeramente opacos o turbios durante su uso. La importancia clínica, si existe, aun no se conoce. De cualquier forma, el médico deberá estar consciente de este posible fenómeno y en caso de observar material turbio o de precipitación deberá removerlos por medio de irrigación y/o aspiración.

No utilizar con hialuronidaza.

Reacciones Secundarias

Z-HYALIN™ plus puede causar un incremento en la presión intraocular y/o edema corneal transitorio si no se retira completamente al termino de la cirugía. La extracción cuidadosa por aspiración y/o irrigación con solución salina antes de cerrar la herida minimizará en gran cantidad el riesgo de que esto suceda. Sin embargo, debe llevarse a cabo un monitoreo detallado de rutina de la presión intraocular, en especial durante el periodo inmediato de post operación. Si se presenta algún incremento importante en la presión se tratará con la terapia de su preferencia.

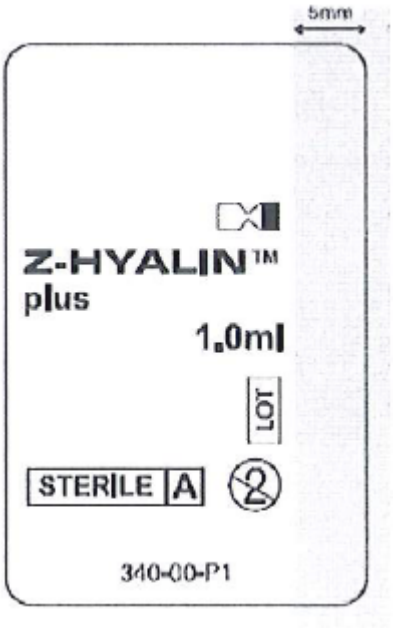
En pocas ocasiones se puede presentar una reacción inflamatoria la cual puede o no asociarse con Z-HYALIN™ plus.

Condiciones de almacenamiento

Almacenar entre 2°C y 30°C. No congelar.
Proteger de la luz.
Producto estéril desechable.
No utilizar después de la fecha de caducidad.

ETIQUETADO

Etiqueta de la jeringa de Z-HYALIN™ plus:



Etiqueta de la tapa de la ampolleta Tyvek interna de Z-HYALIN™ plus:



Etiqueta de la tapa de la ampolleta Tyvek externa de Z-HYALIN™ plus:

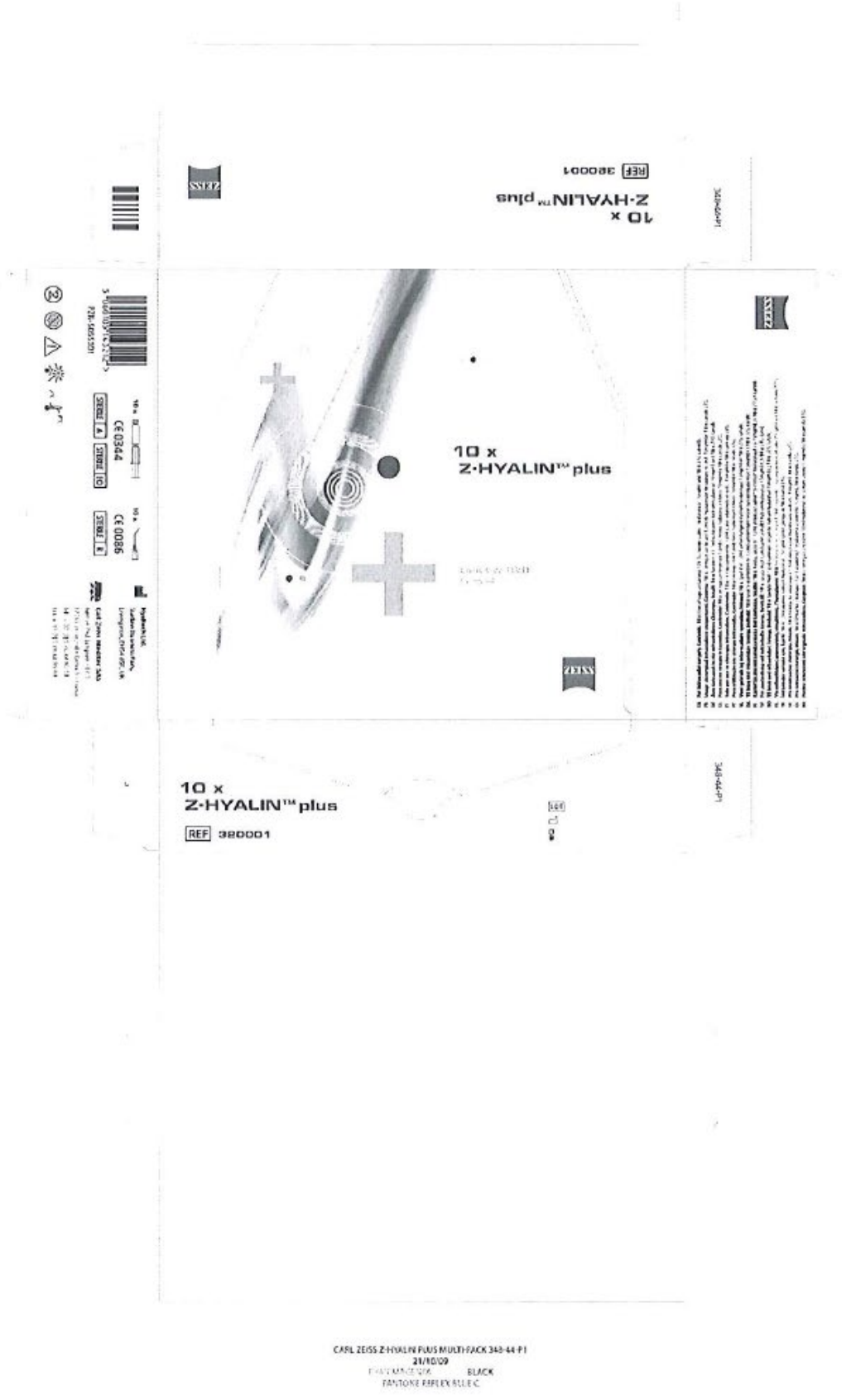

Z-HYALIN™ plus
15 mg/ml 1,0 ml
LOT
CE
0344
Hyaltech Ltd.
Carl Zeiss Meditec SAS
STERILE A
STERILE EO
342-00-P1

Etiquetas de identificación de lote de Z-HYALIN™ plus:





CARL ZEISS Z-HYALIN PLUS 344-44-P1
1/10/09
CYAN MAGENTA BLACK
PANTONE REFLEX BLUE C


10 x
Z-HYALIN™ plus
REF 320001
ZEISS
10 x
Z-HYALIN™ plus
REF 320001
CARL ZEISS Z-HYALIN PLUS MULTI-PACK 348-44-P1
21/10/09
BLACK
PANTONE REFLEX BLUE C

SEGURIDAD

Biocompatibilidad

El hialuronato de sodio es una sustancia que se distribuye a través del cuerpo de forma natural y se encuentra en muy alta concentración en tejido conectivo suave. El hialuronato de sodio se produce en Hylatech Ltd de una fuente bacteriana que se ha demostrado tiene la misma composición química y configuración del hialuronato de sodio del cordón umbilical y el hialuronato de sodio de una fuente aviar. **Reporte del Estudio Caracterización FER/HA/CHEM del Hialuronato de Sodio derivada de una Fuente Bacteriana por medio de Análisis Químico.** Hialuronato de Sodio aviar se ha utilizado de manera segura en productos médicos para facilitar la cirugía intraocular por muchos años.

Las impurezas potenciales que surgen de la materia prima, la biosíntesis y los procesos de purificación se someten a un análisis de riesgo y una evaluación de peligro. En cada caso estos se han identificado como un peligro y la eficacia de la optimación del proceso de purificación, para asegurar que el riesgo potencial es mínimo. Las revisiones del control de calidad se llevan a cabo en todos los lotes del producto en la etapa apropiada durante el proceso para asegurar que las impurezas no excedan los niveles que se presentan en el material utilizado para la prueba de toxicidad del producto.

Las pruebas siguientes se han realizado para demostrar el potencial mutante del hialuronato de sodio elaborado por fermentación. El material de prueba Op[h]thalin es idéntico al Z-HYALIN™ (hialuronato de sodio al 1%) y Ophthalin Plus es idéntico al Z-HYALIN™ plus (hialuronato de sodio al 1.5%). No se consideró necesario someter a animales a una prueba *in vivo* para este material ya que las pruebas *in vitro* fueron negativas.

Titulo del estudio	**Ophthalin (material de prueba) y Helanoide (material de referencia): Ensayo de citotoxicidad en célula mamífera incluyendo evaluación de los efectos de metabolismo microsomal en la prueba de muestra de toxicidad-**
Centro de Estudio	Life Science Reserch Ltd., Suffolk, IP23 7PX
Lineamiento	GLP
Objetivo	Evaluar la eficiencia de clonación en V79, células de pulmón de hámster chino macho, como un indicador de citotoxicidad en cultivos de una sola capa de células de mamíferos.

Resumen y Conclusiones
Se realizó una prueba preliminar para determinar los niveles y dos ensayos principales con células V79 tratadas con hialuronato de sodio al 1% de 1.44, 7.2, 36, 180 y 900 µg/ml en presencia de una preparación microsomal hepática de rata (S-9) y a concentraciones de 1.6, 8, 40, 200 y 1000 µg/ml en ausencia de S-9, las concentraciones máximas factibles. Las concentraciones más altas que se evaluaron fueron las máximas. Se incluyen tratamientos del control disolvente (PBS al 10%) y el control positivo (ciclofosfamida al 312.5 µg/ml), en cada ensayo.

No se observó evidencia de toxicidad (comparada con otros valores de controles disolventes) en ningún cultivo, tanto en ausencia como en presencia de S-9, después del tratamiento con ninguno de los materiales de prueba en los tres ensayos.

No es posible calcular de manera exacta los valores de LC50 en los materiales de prueba, pero en cada caso de los valores LC50 fueron de forma clara mayores de 900 µg/ml (con S-9) o 1000 µg/ml (sin S-9).

Titulo del estudio **Hialuronato de sodio: Evaluación del potencial mutagénico en auxotrofos de histiadina de *Salmonella typhimurium (prueba AMES)***

Centro de Estudio Life Science Reserch Ltd. Suffolk, IP21 7PX
Lineamiento GLP OECD y EPA
Objetivo Evaluar la habilidad de hialuronato de sodio para inducir la mutación genética en cepas auxotrofas de *Salmonella typhimurium*.

Resumen y Conclusiones

No se obtuvo incremento en la reversión para prototrófo en ninguna de las cuatro cepas de Salmonella evaluadas después de la exposición al hialuronato de sodio a niveles desde 50 a 5000 µg/ml. Por lo tanto, el hialuronato de sodio no presentó actividad mutagénica bajo las condiciones de la prueba.

Titulo del estudio **Evaluación *in vitro* de la actividad clastogénica del hialuronato de sodio en linfocitos humanos cultivados.**

Centro de Estudio Life Science Research Ltd, Suffolk, IP23 7PX
Lineamiento GLP OECD
Objetivo Investigar los efectos del hialuronato de sodio en la organización y estructura de cromosomas de linfocitos periferiales humanos cultivados.

Resumen y Conclusiones

Examen citogénico de linfocitos periferiales cultivados de acuerdo con el lineamiento OECD. Se evaluó toxicidad celular en bruto por medio de la medición del índice micótico. En la prueba preliminar de concentraciones de hialuronato de sodio de 8, 40, 200, 1000 y 5000 µg/ml, preparado mezclando el material de la prueba con el medio de cultivo, se evaluaron en presencia y ausencia de preparación microsomal hepática de rata (S-9). En presencia de S-9 no se observó toxicidad real. Sin embargo en ausencia de S-9 se presentó una dosis relativa de toxicidad. La observación de las células sugiere que el material muy viscoso cubría a los linfocitos e inhibía la penetración del tratamiento hipotónico. Se modificó de manera constante el método para agregar una un lavado con solución de sal balanceada de Hanks para remover el material viscoso.

Para la prueba principal se seleccionaron concentraciones de hialuronato de sodio de 312.5, 625.0, 1250.0 y 25000.0 µg/ml sin S-9 y 625.0, 1250.0, 2500.0 y 5000.0 µg/ml con S-9. La medición de la presión osmótica de sobrantes líquidos retenidos para todos los cultivos al final de la prueba no demostró alteración como resultado de la inclusión del hialuronato de sodio en ninguna de las concentraciones evaluadas. Se registraron los índices micóticos en todos los cultivos.

No se presentó incremento biológico o estadístico en frecuencias de células anormales en el hialuronato de sodio evaluado, ni en ausencia o presencia de S-9, incluyendo o excluyendo anomalías de brecha.
Por lo tanto bajo estas condiciones de la prueba, el hialuronato de sodio no mostro evidencia de actividad clastogénica.

Inmunotoxicidad e hipersensibilidad

La inmunotoxicidad e hipersensibilidad del hialuronato de sodio como un componente natural del cuerpo humano no se debe considerar un riesgo. Existe evidencia que apoya esto; en conejos, utilizando una técnica anafiláctica cutánea pasiva, no se detectaron anticuerpos contra el hialuronato de sodio después de 4 inyecciones intramusculares en intervalos semanales[1]. En el hombre dos inyecciones subcutáneas de 10 mg de hialuronato de sodio proporcionadas en intervalos de una semana a 10 voluntarios saludables no provocó reacción inmunológica confirmándose por pruebas cutáneas, de micro precipitación y análisis complementario [2].

Estos estudios reportados se llevaron a cabo en hialuronato de sodio de una fuente aviar. El hialuronato de sodio componente de Z-HYALIN™ plus proviene de una fuente bacteriana. Para establecer que no existe diferencia molecular entre los dos polisacáridos debido a sus fuentes se realizaron una serie de pruebas. Cada una de estas confirmó que la estructura molecular del hialuronato de sodio no se distingue si se deriva de una fuente aviar, bacteriana o humana.

El riesgo de inmunotoxicidad e hipersensibilidad al hialuronato de sodio es por lo tanto baja. En eventos insólitos de pacientes que se sabía que presentan hipersensibilidad al hialuronato de sodio se deberán excluir del estudio clínico.

Se ha evaluado el riesgo de inmunotoxicidad e hipersensibilidad debido a impurezas antígenas.

El hialuronato de sodio se deriva de una bacteria producida de manera natural por lo que no existe riesgo de antígenos animales, pero si existe el de antígenos bacterianos. El material de la fuente es un caldo que contiene hialuronato sintetizado en cultivo quimiostato por una cepa de la bacteria *Streptococcus equi.* El hialuronato forma una capsula alrededor del exterior del organismo extendiéndose dentro del caldo y tiene un peso molecular en exceso de 2 millones de Daltons.

El riesgo de antígenos bacterianos se minimiza por:

i) Selección de un patógeno no humano:
Estreptococos del grupo serológico A y C Lancefield producen una capsula que está compuesta de polímeros de hialuronato. En términos numerológicos y de infecciones humanas serias, el organismo del grupo A *S.pyrogens* está implicado y es el único estreptococo que causa de manera regular epidemias en el hombre. El uso de un organismo del grupo A para la producción del hialuronato de sodio jamás debe considerarse.

Estreptococos del grupo C se refieren de manera usual como el “estreptococo animal” con 4 biotipos reconocidos de forma común. *Streptococcus equi* infecta caballos que provoca la enfermedad por sofocación, supuración regional o general de los nódulos linfáticos. En poblaciones susceptibles la enfermedad es alta y la mortalidad muy baja y la mayoría de los animales infectados se recuperan sin tener secuelas. La infección en humanos es rara en extremo.

Los otros tres biotipos del grupo C son *S. equisimilis, S. dysgalactiae* y *S. zooepidemicus.* Estos forman un grupo separado biológicamente distinto del *S. equi* los cuales infectan un número de animales huésped incluyendo ganado, caballos, ovejas y pollos. Aunque es común en especies animales, infecciones ocasionales en humanos con miembros de este grupo han sido reportadas. No se aprecia a grandes rasgos que estas infecciones puedan ser serias en humanos como resultado en condiciones de post glomerulonefritis estreptococa, septicemia, neumonía, meningitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis, celulitis, faringitis, y aneurisma micótica. *S. zooepidemicus* es el patógeno humano más agresivo en el grupo de infección que se deriva de manera predominante de la leche y productos lácteos. Se han reportado muertes tanto en el Reino Unido como en el extranjero.

La revisión preliminar en Hyaltech Ltd indicó que el aislamiento de *S. zoopidemicus* parece ofrecer una ventaja en términos del campo del hialuronato, pero en vista de la preocupación que se ha reportado anteriormente en lo que a la seguridad de este organismo se refiere, se ha decidido utilizar la cepa de *S. equi.*

ii) Bacteria de procedencia natural la cual es estable genéticamente.
iii) Cultivo quimiostático.
El proceso de fermentación es un cultivo continuo con crecimiento dentro del bioreactor si se mantiene en un estado estable. La ruptura de los componentes de la célula es por lo tanto mínimo. El hialuronato de sodio es producido como una cápsula alrededor del exterior de la célula para que la célula no se desbarate al liberar el producto. Se utiliza formaldehido para matar las células que se salen del bioreactor para minimizar lo mas que se pueda el rompimiento de la célula y la liberación de antígenos potenciales en el hialuronato de sodio.

iv) Purificación.
v) El proceso de purificación se ha optimizado y es monitoreada detenidamente para asegurar la extracción constante de impurezas antigénicas potenciales.

La siguiente prueba de inmunotoxicidad pre-clínica demuestra que estas prevenciones minimizan este riesgo potencial:

Titulo de estudio:	**Hialuronato de sodio al 0.1 % – sensibilización potencial en el cobayo: Prueba de Magnusson y Kligman (G.P.M.T.)**
Centro de estudio	Phoenix International Europea, Lyons, Francia
Lineamiento	GLP: OECD y EPA
Objetivo	Evaluación de acuerdo con un protocolo maximizado, del potencial de sensibilización cutánea de un artículo evaluado, en el cobayo albino, por medio de inyecciones intradérmicas y aplicaciones epicutáneas del artículo evaluado bajo un vendaje oclusivo, acompañado por inyecciones intradérmicas del adyuvante completo de Freund.

Resumen y Conclusiones

No se observo mortandad durante el estudio.
No hubo influencia en los cambios del peso del cuerpo en los animales tratados comparándose con los controles.
De acuerdo con los estudios preliminares, no se observaron signos de irritación durante la inducción después de la aplicación de lauril sulfato de sodio en ambos grupos.

Después de la prueba, los exámenes macroscópicos no revelaron lesión de hipersensibilidad retardada en los 20 animales tratados. No se observó anormalidad cutánea considerable en los 6 cobayos del grupo de control. Los otros, tres hembras y machos continúan sin evaluarse.

Por los resultados obtenidos bajo las condiciones experimentales empleadas, el artículo evaluado no provoco reacción de sensibilidad cutánea en los animales examinados.

Titulo del Estudio	**Acido Hialuronico al 1%: Prueba de Toxicidad Anormal en Ratones**
Centro de Estudio	Inveresk Research International, Tranen, Escocia
Lineamientos	GP: OECD y EPA
Objetivo	Determinar el potencial de toxicidad intravenoso agudo del acido hialuronico en ratones.

Resumen y Conclusión

Se realizó una prueba de toxicidad anormal en ratones machos por medio de una inyección intravenosa de un material probado, acido hiluronico al 1%. El vehículo de la solución dosificada fue solución salina fisiológica. Después de aplicar una inyección intravenosa del material probado de acido hiluronico al 1% a una concentración de 20% v/v en solución salina fisiológica, ningún animal murió. Tampoco se presentaron muertes en el grupo vehículo de control dosificado con solución salina fisiológica. Puesto que ningún animal murió dentro de las 24 horas después de la dosificación, el material evaluado pasó la prueba de toxicidad.

Implantación

Los resultado de un estudio de implantación para evaluar la biocompatibilidad de una solución de hialuronato de sodio al 1.5% w/v (Ophthalin plus) implantado en el ojo se presentan como evidencia de la seguridad del peligro potencial de residuos de Z-HYALIN™ plus que hayan quedado en el ojo después de la cirugía.

Titulo de Estudio	**Ophthalin. OVD Ophthalin Plus – estudio de tolerancia local intraocular en el mono**
Centro de Estudio	Servicio Preclínico Chrysalis Europa, Lyons, Francia.
Lineamiento	En total conformidad con OECD 405 y directriz 91/507/ECC
Objetivo	Determinar la tolerancia local del artículo evaluado Ophthalmic Plus después de una aplicación dentro del segmento posterior del ojo en mono Cynomolgus

Resumen y Conclusiones

1.1. El objetivo del estudio fue determinar la tolerancia local del artículo evaluado Ophthalin Plus después de una aplicación dentro del segmento posterior del ojo en el mono Cynomolgus.
1.2. El estudio se condujo con el siguiente diseño:

Grupo designado (y numero)	Volumen de la dosis (ml/vez)	Número de animales machos
Helanoide GV	0.5	3
Ophthalin Plus	0.5	3

1.3. Revisiones de enfermedad/mortandad se realizaron por lo menos dos veces diariamente.
Se realizaron pruebas clínicas diarias.
Una prueba clínica completa se realizó antes de la iniciación del tratamiento y al final de este.
Se realizó prueba oftalmológica antes de esta, y en los días 1 (después de la dosificación), 2, 3 y 7.
Se registraron los pesos de cada uno de los cuerpos en los días -7, 1 y 8.
Se muestrearon y arreglaron ambos ojos con nervios ópticos de todos los animales, y posteriormente se examinaron histológicamente.

1.4. No se registraron muertes durante el estudio.
No se observaron signos clínicos relacionados con el tratamiento durante el estudio.
El incremento de peso en el cuerpo no se afectó por los artículos de evaluación o referencia.
El examen oftalmológico de los ojos derechos tratados en tiempos distintos del estudio no demostró signos considerables relacionados de manera directa por los artículos de referencia o evaluados. En la conjuntiva, no se observo inflamación y hemorragia como consecuencia del trauma debido a la cirugía.

En el segmento anterior del ojo, no se observó uveítis y hemorragia y/o migración de pigmentación, en los animales utilizados como artículos de referencia y evaluados. En la cámara anterior, la presencia de material observado en los exámenes oftalmológicos e histopatológicos, consiste de glóbulos rojos, desechos de proteína y/o celular, células inflamatorias y de pigmentación con exudado. Se consideran consecuencia de la depresión inducida por retirar el cuerpo vítreo y /o por uveítis.

En el cuerpo vítreo, la apariencia turbia observada en el examen oftalmológico en el día 2 corresponde probablemente al artículo de prueba o referencia. En el día 7, eso se observo al momento de la reducción en solo 2 animales del grupo 2. En la prueba histológica, se observaron glóbulos rojos, restos de proteínas y/o células y células inflamatorias.

En el fondo del ojo, se observo coloración roja de la pupila y/o venas dilatadas en los animales de prueba y/o referencia. Histológicamente, se observaron células inflamatorias en la retina. Se observó desprendimiento retinal de origen traumático en uno de los animales de referencia.

La prueba macroscópica demostró una coloración roja en el bulbo ocular en un grupo 1 y grupo 2. En la mayoría de los animales se observó material blanco en el segmento posterior del ojo.

La prueba histopatológica no mostro signos tóxicos debido al artículo de prueba o de referencia. Se presentó inflamación en todas las partes del ojo en ambos grupos y no se detectaron diferencias entre ambos compuestos.

1.5. Conclusión
Una sola administración de la prueba de Ophthalin Plus o Helanoide GV en el segmento posterior del ojo en el mono Cynomolgus no produjo cambios tóxicos. Los cambios inflamatorios observados en las pruebas oftalmológicas e histopatológicas se consideraron consecuencia del procedimiento técnico.

Toxicidad Sub crónica

Se evaluó la toxicidad sub crónica derivada del hialuronato de sodio por inyección de la solución dentro del espacio sinovial de la articulación de la rodilla del perro Beagle, una vez a la semana por seis semanas con un total de 6 administraciones. Esto es equivalente a una dosis más fuerte que la que debe administrarse durante la cirugía intraocular utilizando Z-HYALIN™ plus. El prefijo LMW se utiliza porque el peso molecular de hialuronato de sodio evaluado se degradó a un peso molecular más bajo, ej. 1×10^6 Daltons, que se produce de manera natural por el organismo *Streptococcus equi*.

ESTUDIO CLINICO

El material derivado de bacteria utilizado en la producción del dispositivo medico Z-HYALIN™ plus ha sido probado en estudios clínicos comparativos controlados por la comparación de Ophthalin (hialuronato de sodio al 1%) con el dispositivo medico marcado CE, Helanoide/Helaon. Estudios clínicos abiertos para la investigación de la eficacia, seguridad y tolerancia local del Ophthalin y Ophthalin plus (hialuronato de sodio al 1.5 %) se realizaron para demostrar la seguridad del
Z-HYALIN™ plus.

Ophthalin – Investigaciones Clínicas comparativas controladas

Se realizaron tres estudios clínicos de comparación controlados para comparar el desempeño de Ophthalin con el Helanoide cuando se utiliza para facilitar la cirugía intraocular en pacientes que requerían la extracción de catarata e implantación de lentes prostáticos.

NUMERO DE ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	PACIENTES ENLISTADOS		TRATAMIENTO Ophthalin:Helanoid®
		Total	M/F	
CT9101	Centro simple Controlador comparativo	42	15/27	28:10
CT9101E	Centro simple Controlador comparativo	42	14/28	28:14
CT9445	Multicentro Controlador comparativo	104 14 20	33/71 6/8 6/14	52:42 7:7 10:10
Total tratado		222	74/148	125:97

El material evaluado y el comparativo fueron de la misma composición:

Ophthain		Helanoide	
Hialuronato de sodio	10 mg	Hialuronato de sodio	10 mg
Cloruro de sodio	8.5 mg	Cloruro de sodio	8.5 mg
Dihidrato de hidrógeno fosfato disódico	0.22mg	Dihidrato de hidrógeno fosfato disódico	0.22 mg
Dihidrógeno fosfato sódico dihidrato	0.045 mg	Dihidrógeno fosfato sódico dihidrato	0.045 mg
Inyección de agua	a 0.05 ml	Inyección de agua	a 0.05 ml

Pacientes con cataratas que requieren tratamiento quirúrgico se asignaron de manera aleatoria en uno de dos grupos y la cirugía oftálmica utilizo tanto Ophthalin o Helanoide durante la cirugía. Los estudios controlados en realidad no fueron doblemente ciegos ya que fue posible para el cirujano el diferenciar entre los productos debido a la naturaleza del diseño del contenedor. Sin embargo, las pruebas clínicas de los pacientes se realizaron por cirujanos oftálmicos independientes quienes no conocían que producto se utilizaría en cada uno de los pacientes.

Todos los estudios clínicos se realizaron en acuerdo con GCP.