INFORMACIÓN PRINCIPAL DEL PRODUCTO

DESCRIPCIÓN DEL PRODUCTO

Nombre
Z-HYALCOAT™, Z-HYALCOAT™ multipack (10 x Z-HYALCOAT™)

Propósito deseado
Substancia visco elástica dispersiva para facilitar la cirugía intraocular.

Composición
Cada ml de Z-HYALCOAT™ contiene:

Hialuronato de sodio (~ 800,000 Daltons)	30.0 mg	
Cloruro de sodio	8.50 mg	Farmacopea europea
Dihidrato de hidrógeno fosfato disódico	0.22 mg	Farmacopea europea
Dihidrógeno fosfato sódico dihidrato	0.04 mg	Farmacopea europea
Inyecciones de agua	*q. s*	Farmacopea europea

Forma del dispositivo

Z-HYALCOAT™ es una solución visco elástica clara en reposo, que aún bajo presión puede pasar muy fácil a través de una fina cánula. Z-HYALCOAT™ consiste de Hialuronato de sodio de bajo peso molecular al 3% en una solución salina amortiguadora fosfatada, que se libera a la cámara anterior del ojo durante la cirugía intraocular utilizando la jeringa pre-llenada estéril y una cánula 25G.

Z-HYALCOAT™ 0.85 ml se esteriliza por filtración, cubierto de manera aséptica dentro de una jeringa de vidrio de un sólo uso y finalmente esterilizado por calor húmedo. La jeringa pre-llenada estéril se empaca dentro de una ampolleta estéril interna y externa, así como una caja de cartón. Las superficies externas de la jeringa y el interior de la ampolleta se esterilizan con óxido de etileno para garantizar el manejo aséptico dentro del área quirúrgica estéril. También se proporciona una cánula estéril de un sólo uso 25G, empacada en una ampolleta y esterilizado por irradiación. El acoplamiento seguro de la cánula con la jeringa se garantiza con un tapón de cierre cónico tipo "Luer" que se ajusta en la punta de la jeringa. En la caja también se incluyen las tiras de etiquetas de identificación del lote y el folleto del producto.

El hialuronato de sodio es una cadena larga de polisacáridos creada para la repetición de unidades disacáridos que se producen de manera natural en el cuerpo humano. 30 mg/ml de hialuronato de sodio, con un peso molecular promedio de 8000,000 Daltons, se disuelven en una solución salina fisiológica. Z-HYALCOAT™ tiene un pH y una osmolaridad similar al humor acuoso.

Tamaños del contenedor y paquetes

<u>Z-HYALCOAT™</u>

Una jeringa de vidrio lista para usarse de 2.25 ml contiene 0.85 ml de Z-HIALCOAT™. La jeringa pre-llenada viene dentro de ampolletas estériles interna y externa. Dentro de la caja se adjunta una cánula estéril de un solo uso 25G con la jeringa en un paquete de cápsulas selladas, una tira de etiquetas de identificación del lote y el folleto del producto.

Z-HYALCOAT™ multipack
Una jeringa de vidrio lista para usarse de 2.25 ml contiene 0.85 ml de Z-HYALCOAT™. La jeringa pre-llenada viene dentro de un paquete de bolsas. La caja Z-HYALIN™ multipack contiene 10 jeringas de un solo uso empacadas en bolsas, diez cánulas 25G dentro de ampolletas, diez tiras de etiquetas de identificación del lote y el folleto del producto.

DESEMPEÑO
El desempeño de Z-HYALCOAT™ se debe a sus propiedades reológicas.

La visco elasticidad tiene la pseudoplasticidad de permitir que se libere con facilidad en el sitio de uso por medio de una cánula 25G y la elasticidad proporciona una estructura estable dentro de la cual se puede realizar la cirugía intraocular. La isotonicidad de la solución asegura que el trauma de las células de la superficie interna del ojo se minimice al mantener el pH fisiológico y osmolaridad.

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

PROPÓSITO DESEADO, CONTRAINDICACIONES E INFORMACIÓN PARA SU USO

Propósito deseado
Substancia visco elástica para facilitar la cirugía intraocular.

En intervenciones quirúrgicas para la extracción de cataratas y la inserción de lentes prostésicos, se introduce Z-HYALCOAT™ por medio de una cánula dentro de la cámara anterior. Z-HYALCOAT™ protege el endotelio corneal proporcionando una barrera de protección durante el procedimiento de facoemulsificación y manteniendo el espacio de la cámara anterior y se puede utilizar para lubricar los instrumentos quirúrgicos que se manejan durante el procedimiento.

Contraindicaciones

No se conoce ninguna hasta el momento.

Instrucciones de uso

El tipo de cirugía determina la cantidad de visco elasticidad utilizada.

La administración es por medio de inyección en la cámara anterior en las diferentes etapas del procedimiento quirúrgico.

Al final de la cirugía, antes de cerrar la herida se extrae el Z-HYALCOAT™ con un método de aspiración y/o irrigación. Hay que tener cuidado para asegurar que la visco elasticidad se retire de la cámara anterior, incluyendo la parte trasera del lente. 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-HYALCOAT™ es de manera particular, difícil de retirar y la irrigación excesiva puede dañar el endotelio corneal. Por proceso natural posterior a la cirugía, se extrae el Z-HYALCOAT™ que no se irrigó desde ojo hacia la circulación general a través de la malla trabecular y se metaboliza en el hígado.

Advertencias y Precauciones

No se utilice si el empaque estéril está dañado.

Z-HYALCOAT™ es un dispositivo 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-HYALCOAT™ se utiliza en un segundo paciente, la esterilidad del producto se comprometerá y existirá el riesgo de una reacción de un cuerpo extraño y/o infección en el ojo.

La cánula no deberá volver a utilizarse porque Z-HYALCOAT™ puede tornase turbio debido a la precipitación por la presencia de agentes catiónicos como el cloruro de benzalconio o residuos de detergente dentro de la cánula posterior a la re-esterilización.

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

En extrañas ocasiones, se ha observado que en los productos visco- elásticos que se tornan ligeramente opacos o turbios durante su uso. La importancia clínica, si existe, aún no se conoce. De cualquier forma, el médico deberá estar consciente de este posible fenómeno y se deberá observar que el material turbio o de precipitación tendrán que extraerse por medio de irrigación y/o aspiración.

No se utilice con hialuronidasa.

Reacciones Secundarias

Z-HYALCOAT™ puede causar un incremento en la presión intraocular y/o edema corneal transitorio si no se retira al término de la cirugía. La extracción cuidadosa por aspiración y/o irrigación con solución salina antes de que cierre la herida minimizará en gran medida 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 posterior a la operación. Si se presenta algún incremento importante en la presión, se tratará con la terapia que desee.

En pocas ocasiones, se puede presentar una reacción inflamatoria que pudiera asociarse con Z-HYALCOAT™.

Almacenamiento

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

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 ha demostrado tener 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 FER/HA/CHEM Caracterización del hialuronato de sodio derivada de una fuente bacteriana por medio de análisis químico.** Durante muchos años, el hialuronato de sodio aviar se ha utilizado de manera segura en productos médicos para facilitar la cirugía intraocular.

Las impurezas potenciales que surgen de la materia prima, los procesos de biosíntesis y 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 garantizar que el riesgo potencial sea mínimo. Las revisiones del control de calidad se llevan a cabo en todos los lotes del producto en las etapas apropiadas del 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 siguientes pruebas se han realizado para demostrar el potencial mutante del peso molecular bajo (PMB) del hialuronato de sodio (1 x 10^6 Daltons), el hialuronato de sodio se produce por fermentación bacteriana (2 x 10^6 Daltons) que se degrada térmicamente a un peso molecular de 1 x 10^6 Daltons. 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	**Prueba de Difusión en Agar: Evaluación de los efectos de citotoxicidad del hialuronato de sodio en un cultivo de una célula de mamífero de capa única (L929)**
Centro de estudio	Toxicon Corporation, Bedford, MA 01730
Lineamientos	GLP, ISO 10993-5
Objetivo	Determinar la reactividad biológica del cultivo de una célula de mamífero de capa única (L929) en respuesta al hialuronato de sodio.

Resumen y Conclusiones

No se observó reactividad biológica en la célula de mamífero L929 a las 48 hrs. después de la exposición del sujeto de prueba. La respuesta celular observada se obtuvo por medio de un un articulo de control positivo y otro negativo que confirmaron que es apropiado para el sistema de prueba. No se consideró citotóxica la solución de hialuronato de sodio al 1 % del sujeto de prueba (peso molecular de 1 x 10^6 Daltons).

Titulo del estudio	**Hialuronato de sodio al 2.2% PMB: Prueba para la actividad mutante con *Salmonella Typhimurim* TA 1535, TA 100, TA 1537 y TA 98, así como *Escherichia coli* WP2uvra**
Centro de estudio	Laboratorios Charles River, Edinburgo, EH33 2NE
Lineamientos	GLP, ISO 10993-3

Objetivo — Establecer el potencial del hialuronato de sodio al 2.2% de PMB para inducir mutaciones genéticas en *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*.

Resumen y Conclusiones

El hialuronato de sodio al 2.2% PMB se evaluó para la actividad genética en cepas de *S. typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98 y TA 100, y *Escherichia coli* WP2uvra en un rango de concentraciones de 17 a 5000 µg por placa. Las pruebas se realizaron en placas de agar en presencia y ausencia de una preparación de hígado de rata Aroclor 1254-inducido y los co-factores requeridos para la actividad de oxidación en la función combinada (S9mix). Los controles positivos simultáneos demostraron la sensibilidad del ensayo y la actividad metabólica del S9 mix.

Los resultados obtenidos en ambos ensayos fueron similares. No se observó actividad mutante en ninguna de las 5 cepas bacterianas, ni en ausencia o presencia de la mezcla de S9. No se presentó toxicidad para la bacteria ni precipitación en el sujeto de prueba.

Se concluyó que el hialuronato de sodio al 2.2% PMB no fue mutagénico en *S. typhimurium* o *E. coli* cuando se evaluaron por arriba del límite máximo predeterminado de 5000µg por placa.

Titulo del estudio — **Hialuronato de sodio al 2.2% PMB: Ensayo de anomalías cromosómicas en cultivos de ovario de hámster chino *in vitro***

Centro de Estudio — Laboratorios Charles River, Edinburgo, EH33 2NE
Lineamientos — GLP, ISO 10993-3
Objetivo — Determinar el potencial del sujeto de prueba para inducir anomalías cromosómicas en células de ovario de hámster chino.

Resumen y Conclusiones

Hialuronato de sodio al 2.2 % PMB se sometió a la prueba y evaluación de potencial clastogénico. Los ensayos de anomalías cromosómicas se realizaron con cultivos de células de ovarios de hámster chino duplicados (CHO). Este estudio se llevo a cabo incorporando 2 pruebas independientes. El Ham's F-10 mediano fue el vehículo y los controles positivos fueron la ciclofosfamida y el metil metansulfonato utilizados en ambas pruebas, las cuales se realizaron en presencia y ausencia de una fracción de sobrante liquido post-mitocondrial obtenida del hígado de ratas macho adultos tratado con Aroclor 1254 (S9) y un sistema generador NADPH.

Los cultivos establecidos aproximadamente 20 hrs antes de la prueba, se trataron por 6 hrs en presencia y 6 hrs en ausencia del S9 mix. Se recolectaron los cultivos a las 24 hrs (Prueba 1 y 2 en presencia y ausencia del S9 mix) o a las 48 hrs (Prueba 2, ausencia del S9 mix) después del tratamiento. El hialuronato de sodio al 2.2% PMB se probó a la máxima concentración permitida de 5000 µg/ml en presencia y ausencia del S9 mix con células de ovario de hámster chino cultivadas *in vitro*. No se observó toxicidad en ninguno de los cultivos.

No hubo evidencia de que el hialuronato de sodio al 2.2% PMB provocara anomalías cromosómicas estructurales ni en presencia o ausencia del S9 mix. El hialuronato de sodio al 2.2% PMB no provocó incremento en la poliploide en ausencia del S9 mix en los cultivos recolectados a las 48 hrs después del tratamiento.

Se concluye que el hialuronato de sodio al 2.2 % PMB no fue clastogénico al ser probado con células de ovario de hámster chino cultivadas *in vitro*.

Titulo del estudio	**Hialuronato de sodio al 2.2 % LMW: Ensayo de mutación celular en linfoma de ratón**
Centro de estudio	Laboratorios Charles River, Edinburgo, EH33 2NE
Lineamientos	GLP, ISO 10993-3
Objetivo	Determinar el potencial del hialuronato de sodio para provocar mutaciones futuras del locus de timidina quinasa tk^+tk^- de linfoma de ratón L5178Y.

Resumen y Conclusiones

El hialuronato de sodio al 2.2% PMB se probó para el potencial mutante en una línea celular de linfoma de ratón L5178Y, clon -3.7.2.C, marcado para mutaciones futuras del locus de timidina quinasa: tk^+tk^- a tk^-tk^-. El solvente que se utilizó fue medio de cultivo de tejido. Las pruebas se realizaron en presencia y en ausencia de una fracción de sobrante liquido post-mitocondrial obtenida del hígado de ratas macho adultos Aroclor 1254-inducido y los co-factores requeridos para la actividad de oxidación de función combinada (S9 mix).

Las pruebas preliminares de citotoxicidad demostraron que el hialuronato de sodio al 2.2% PMB no es toxico en las células evaluadas a su concentración máxima predeterminada de 5000µg/ml.

Se realizaron cuatro experimentos de mutación independiente: dos en ausencia y dos en presencia del S9 mix. En el primer experimento, en ausencia del S9 mix y en ambos experimentos en presencia del S9 mix, la exposición de las células fue de 24 hrs. Se obtuvieron resultados completamente aceptables en todas las condiciones de la prueba donde la concentración final de hialuronato de sodio al 1% PMB en el tratamiento medio se ubicó entre 625 y 5000µg/ml.

Se incluyeron cultivos de control positivos y las fracciones mutantes obtenidas proporcionaron el incremento esperado y la prueba de una recuperación adecuada de colonias “pequeñas”. Se elaboraron cultivos duplicados durante los experimentos en cada punto del tratamiento. También se incluyeron cultivos de vehículo de control y se probaron 4 veces. Se analizaron los resultados para comparar la fracción mutante registrada entre los controles vehículo y cada concentración de hialuronato de sodio al 2.2% PBM. También se evaluaron los resultados por una tendencia lineal de la fracción mutante con la concentración de hialuronato de sodio al 2.2% PBM.

No se detectó evidencia de actividad mutante con alguno de los tratamientos de hialuronato de sodio al 2.2 % PBM. Se concluye que el hialuronato de sodio al 2.2% PBM no es mutagénico en células de linfoma de ratón L5178Y, ni en presencia o ausencia de S9 mix, al evaluarse a su concentración máxima predeterminada de 5000µg/ml.

Inmunotoxicidad e hipersensibilidad

No debe considerarse un riesgo la inmunotoxicidad e hipersensibilidad del hialuronato de sodio como un componente natural del cuerpo humano. Existe evidencia que apoya esto; con una técnica anafiláctica cutánea pasiva, no se detectaron anticuerpos en los conejos contra el hialuronato de sodio después de 4 inyecciones intramusculares en intervalos semanales[1]. En el hombre, a 10 voluntarios sanos se le aplicó dos inyecciones subcutáneas de 10 mg de hialuronato de sodio en intervalos de una semana, esto 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-HYALCOAT™ 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 éstas confirmó que la estructura molecular del hialuronato de sodio no se distingue si se deriva de una fuente aviar, bacteriana o humana.

Por lo tanto, el riesgo de inmunotoxicidad e hipersensibilidad al hialuronato de sodio es bajo. En eventos insólitos de pacientes que se sabía 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 sí 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 superior a 2 millones de Daltons.

El riesgo de antígenos bacterianos se minimiza por:

i) Selección de un patógeno no humano:

Los estreptococos del grupo serológico A y C Lancefield producen una cápsula que está compuesta de polímeros de hialuronato. En términos numerológicos y de la gravedad de las infecciones humanas, es muy común que el organismo del grupo A *S.pyrogens* esté implicado y es el único estreptococo que, con regularidad, causa enfermedades epidémicas en el hombre. Nunca debe considerarse el uso de un organismo del grupo A para la producción del hialuronato de sodio.

Por lo regular, el estreptococo del grupo C se refieren como el “estreptococo animal” con 4 biotipos reconocidos de forma común. *Streptococcus equi* infecta a los caballos y les provoca la enfermedad de Strangles, linfadenitis supurativa regional o general. En poblaciones susceptibles la mortandad es alta, la mortalidad muy baja y la mayoría de los animales infectados se recuperan sin tener secuelas. La infección en humanos es muy rara.

Los otros tres biotipos del grupo C son *S. equisimilis, S. dysgalactiae* y *S. zooepidemicus.* Estos forman un grupo separado biológicamente diferente del *S. equi,* los cuales infectan un número de animales huésped incluyendo ganado, caballos, ovejas y pollos. Aunque es común en especies animales, se han reportado infecciones ocasionales en humanos con miembros de este grupo. No es muy apreciado que estas infecciones puedan ser graves en humanos como resultado de condiciones posteriores a glomerulonefritis estreptococa, septicemia, neumonía, meningitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis, celulitis, faringitis, y aneurisma micótica. *S. zooepidemicus* es el patógeno humano más agresivo en la infección de grupo que se deriva de manera predominante de la leche y productos lácteos. Se han reportado muertes en el Reino Unido y 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 cuanto a la seguridad de este organismo, se ha decidido utilizar la cepa de *S. equi.*

ii) Bacteria de procedencia natural genéticamente estable.
iii) Cultivo quimiostático.

El proceso de fermentación es un cultivo continuo con crecimiento dentro del bioreactor que se mantiene en un estado estable. Por lo tanto, la ruptura de los componentes de la célula es mínima. El hialuronato de sodio se produce como una cápsula alrededor del exterior de la célula para que ésta no se desbarate al liberar el producto. Se utiliza formaldehido para matar las células que se salen del bioreactor que minimizan el rompimiento celular y la liberación de antígenos potenciales en el hialuronato de sodio.

iv) Purificación.
El proceso de purificación se optimiza y monitorea detenidamente para asegurar la extracción constante de impurezas antigénicas potenciales.

Investigación clínica abierta de Ophthalin®

NÚMERO DE ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	PACIENTES ENLISTADOS		BILATERAL	
		TOTAL	M/F	TOTAL	M/F
CT9405	Multicentro abierto	235	94/141	29	9/20

CT9405 Estudio de multi-centro de fase III abierta para determinar la seguridad y eficacia de la solución de hialuronato de sodio al 1% (w/v) durante la extracción de cataratas intraoculares y la cirugía de implantación de lentes

Se reclutaron doscientos treinta y cinco pacientes de una edad promedio de 73.1 años con una historia conocida de cataratas (unilateral o bilateral) en un estudio de multicentro, abierto para evaluar la seguridad y eficacia de la solución de hialuronato de sodio al 1% (w/v) durante la extracción de cataratas intraoculares y la implantación quirúrgica de lentes. Los pacientes que desearon y pudieron informar de manera escrita su consentimiento, fueron evaluados con el criterio completo del estudio antes de la cirugía. La evaluación de la línea base se realizó por presión intraocular (PIO) y se registraron destellos en la cámara anterior, células en la cámara anterior y cualquier efecto secundario o síntomas no deseados. El día de la cirugía, el éxito de la duración del procedimiento operativo y una evaluación subjetiva del desempeño de la viscoelasticidad. Los pacientes se evaluaron en otras tres ocasiones después de la operación en línea con procedimiento de rutina del hospital. En cada ocasión, el investigador registró PIO, destello y células en la cámara anterior. Además, también registró cualquier síntoma o efecto secundario no deseado obtenido voluntariamente por los pacientes, así como la evaluación de progreso del mismo paciente. Se cancelaron cuatro pacientes del estudio después de la Visita 4 debido a que “No asistieron a la Visita 5”. La información de estos pacientes se incluyó en el análisis hasta el momento de su retiro.

Los doscientos treinta y cinco procedimientos operativos se evaluaron como exitosos. Los investigadores evaluaron el desempeño del hialuronato de sodio como bueno y muy bueno durante el 86% de las operaciones. El promedio de PIO mostró un pequeño cambio en los niveles pre-operatorios en aquellos pacientes que fueron evaluados 24 horas después de la cirugía. Sin embargo, en visitas subsecuentes se observó una reducción considerable de 1 mmHg ($p<0.05$). La evaluación subjetiva de iritis midiendo el destello y las células en la cámara anterior mostró una amplia variación entre los centros. No obstante, al término de los dos meses del seguimiento de visita, el destello no fue más común que el reportado de manera pre-operatoria y sólo el 10% de los pacientes mostraron una respuesta celular ligera (1-10 células). Los investigadores valoraron la recuperación de los pacientes como buena o muy buena en el 89% de los casos en la primera visita post-operatoria. Se observó una mejora estable en la recuperación del paciente a través del estudio con 94% de los pacientes que los investigadores evaluaron, obteniendo una buena o muy buena recuperación a las visitas de seguimiento. En pacientes con agudeza visual menor a 6/12 se observó problemas clínicos intraoculares en proceso, los cuales no se relacionaron con el estudio actual de cataratas.

Veintinueve pacientes incluidos en el estudio tuvieron cataratas bilaterales. Estos pacientes desearon, dieron su consentimiento y continuaron con la segunda operación dirigida como parte del estudio. Las características demográficas de este sub-grupo de pacientes fueron parecidas a las del grupo completo. El intervalo promedio entre las operaciones fue de 62 días (SD 32 días). En este análisis no se incluyeron dos de pacientes ya que a cada uno se le realizó ambas operaciones dirigidas el mismo día. Los resultados de la segunda operación se analizaron por separado, comparando la evaluación hecha después de ambas operaciones. Los investigadores marcaron como exitosas todas las operaciones de esta serie. La evaluación global del investigador del desempeño del hialuronato de sodio fue significativamente más favorable después de la segunda operación (p=0.006). 96% evaluó al hialuronato de sodio como bueno o muy bueno. No hubo diferencias importantes en los cambios de PIO después de la segunda operación comparado con los cambios que se observaron en la primera. Los resultados de la medición de destello en la cámara anterior fueron muy parecidos a los que se vieron en la primera operación. Aunque, 4 de 10 pacientes que tenían destello débil o moderado en la primera visita operatoria (primera operación), no mostraron signos de destello en la primera visita post-operatoria (segunda operación). Cuatro pacientes mostraron destello débil en la primera vez y un paciente paso de la categoría de destello débil a moderado. Ningún paciente en esta serie demostró destello después de la operación en la tercera visita post-operativa, en un promedio de 8 días (rango de 2 a 14 días). No se observó diferencia importante entre el seguimiento de la primer operación con el de la segunda.

Este sub-grupo de pacientes proporciona datos de seguridad adicionales en Ophthalin® y minimiza cualquier preocupación relacionada con el riesgo inmunológico potencial de la fabricación biológica del producto.

La opinión global de los investigadores fue que el desempeño de Ophthalin® puede compararse con el esperado por el hialuronato de sodio derivado de una fuente aviar.

Datos completos de seguridad están disponibles en los cuatrocientos cincuenta y siete pacientes tratados durante las investigaciones clínicas, trescientos sesenta con Ophthalin® y noventa y siete con Healonid®. Las situaciones adversas en cada investigador se resumen de la siguiente manera:

CT9101 Un total de cuarenta y tres situaciones adversas se registraron en veintidós de veintiocho pacientes tratados con Ophthalin®. Se registró un total de dieciocho situaciones adversas en once de catorce pacientes tratados con Healonid®. La frecuencia con la que se presentaron es virtualmente idéntica entre los tratamientos. La incidencia de ojos irritados e hifema fueron más altos en el grupo tratado con Ophthalin®.

CT9101E Un total de cinco situaciones adversas se registraron en tres de veintiocho pacientes tratados con Ophthalin®. Un total de nueve situaciones adversas se registraron en cinco de catorce pacientes tratados con Healonid®. Los tipos de situaciones adversas fueron parecidas en ambos grupos. Las dos muertes en el grupo de Healonid® no se relacionaron con el medicamento. (infarto al miocardio, bronconeumonía y obstrucción de la arteria coronaria, respectivamente)

Seguimiento a largo plazo de CT9101 y CT9101E

De los ochenta y cuatro pacientes que participaron en estos dos estudios comparativos, setenta y cuatro pacientes se han revisado a los seis y doce meses después de la operación. De los diez pacientes restantes, nueve murieron por causas no relacionadas con el tratamiento (esto no es inesperado debido a la edad de los pacientes) y uno se mudó del centro de prueba.

Sólo un paciente mostró iritis (respuesta ligera a los seis meses, perdida a los doce meses del seguimiento). Se encontró que la agudeza visual fue menor de 6/12 en seis pacientes en el grupo de Ophthalin® y en dos pacientes del grupo Healonid®. Sin embargo, en todos los casos, esto se relacionó con enfermedad intraocular en proceso y no a la cirugía de cataratas.

CT9445 En cinco pacientes se registró un total de cinco situaciones adversas y cuatro de éstas se relacionan con consecuencias del procedimiento quirúrgico. Un paciente en el grupo de Ophthalin® tuvo una endoftamitis infecciosa que está en proceso. Se identificó que la infección fue originada por *Staphylococcal*.

CT9405 En diecisiete pacientes se registró un total de diecisiete situaciones adversas. De los cuales seis fueron casos de uveítis o iritis, incluyendo una aguda inflamación post-operatoria y todas se trataron con éxito. Siete situaciones se relacionaron con la cirugía y las otras cuatro no se relacionaron con el medicamento.

POST-MERCADEO

Z-HYALCOAT™ consiguió la marca CE en 2009. Con anterioridad este producto se lanzó al mercado como Endogel. Endogel fue marcado CE en 2005 y se utilizó satisfactoriamente en la extracción quirúrgica de las cataratas y la implantación de los lentes prostésicos dentro de la comunidad Europea y en otros países alrededor del mundo.