



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2015 – Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN Nº 5371

BUENOS AIRES, 01 JUL 2015

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-018343-13-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ZYMAXID / GATIFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, GATIFLOXACINA 0,5 G / 100ml, aprobada por Certificado Nº 56.134.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

LM



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

5371

Que a fojas 115 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ZYMAXID / GATIFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTÁLMICA, GATIFLOXACINA 0,5 G / 100ml, aprobada por Certificado N° 56.134 y Disposición N° 1678/11 propiedad de la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., cuyos textos constan de fojas 85 a 114.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1678/11 los prospectos autorizados por las fojas 85 a 94, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

Rp. /



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **5371**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.134 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-018343-13-6

DISPOSICIÓN Nº

5371

Jfs *M*

ip.

[Signature]
Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº.....53711a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 56.134 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: ZYMAXID / GATIFLOXACINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA, GATIFLOXACINA 0,5 G / 100ml.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1678/11.

Tramitado por expediente Nº 1-47-0000-023313-10-7.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición Nº 1678/11.	Prospectos de fs. 85 a 114, corresponde desglosar de fs. 85 a 94.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., Titular del

Rg. /



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Certificado de Autorización N° 56.134 en la Ciudad de Buenos Aires, a
los días....., del mes de..... 01 JUL 2015

Expediente N° 1-0047-0000-018343-13-6

DISPOSICIÓN N°

5371

Jfs

M

Rp

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



PROYECTO DE PROSPECTO

5379
01 JUL 2015

ZYMAXID™
GATIFLOXACINA 0,5%
Solución oftálmica

Industria Norteamericana

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Gatifloxacina 0,5 g

Excipientes. Cloruro de benzalconio; Edetato disódico; Cloruro de sodio; Acido clorhídrico 1 N o Hidróxido de sodio 1 N, Agua purificada c.s.p 100 ml.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinfeccioso para uso tópico oftálmico.
Código ATC: S01AX21.

INDICACIONES

ZYMAXID™ se indica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana en pacientes ≥ 1 año de edad debida a los siguientes organismos sensibles a gatifloxacina:

Bacterias aeróbicas Gram-positivas:

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Streptococcus mitis group*
*Streptococcus oralis**
Streptococcus pneumoniae
*Corynebacterium propinquum**
Staphylococcus capitis,
Staphylococcus haemolyticus
*Staphylococcus xylosum**
*Streptococcus mitis**
*Streptococcus salivarius**


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéuticos M.N. 8912

MA

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



Bacterias aeróbicas Gram-negativas:

Haemophilus influenzae,
*Klebsiella pneumoniae**
*Serratia marcescens**

*La eficacia para este organismo se estudió en menos de 10 infecciones.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Mecanismo de acción:

La gatifloxacina es una 8-metoxi fluoroquinolona con un sustituto 3-metilpiperazinilo en C7. La acción antibacteriana de la gatifloxacina resulta de la inhibición de la girasa de ADN y topoisomerasa IV. La ADN girasa es una enzima esencial que está asociada a la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. La topoisomerasa IV es una enzima conocida por cumplir un rol importante en la división del ADN cromosómico durante la división de la célula bacteriana.

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas, incluyendo la gatifloxacina, es diferente del mecanismo de otros antibióticos como los aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas. Por lo tanto, la gatifloxacina puede ser activa contra agentes patógenos resistentes a esos antibióticos y esos antibióticos pueden ser activos contra agentes patógenos resistentes a la gatifloxacina.

No hay resistencia cruzada entre gatifloxacina y las clases mencionadas de antibióticos. Se ha observado resistencia cruzada entre gatifloxacina sistémica y algunas otras fluoroquinolonas.

La resistencia a gatifloxacina *in vitro* se desarrolla vía mutaciones en múltiples pasos. La resistencia a gatifloxacina *in vitro* ocurre a una frecuencia general de 1×10^{-7} a 1×10^{-10} .

Farmacocinética clínica:

Absorción y vida media

Después de un máximo de dosis oculares 8 veces al día con soluciones oftálmicas de 0,3% y 0,5% en sujetos japoneses sanos, los niveles séricos de gatifloxacina estuvieron debajo del límite inferior de cuantificación del ensayo (5 ng/ml) en todos los sujetos indicando que las concentraciones séricas de gatifloxacina eran uniformemente bajas después de la dosificación ocular y tendrán muy poco o ningún efecto en el perfil de seguridad sistémica. Por ende no se pudieron calcular los parámetros farmacocinéticos para la dosificación oftálmica (Informe de Estudio SJC7001/1-01-PC).

M


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéuticos M.N. 8912

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



5371

Distribución

El volumen de distribución en equilibrio (V_{SS}) de gatifloxacina, en el rango de 1,5 a 2,1 l/kg, supera el agua corporal total, lo que sugiere que la gatifloxacina se distribuye de forma intracelular en humanos. Este gran volumen de distribución es congruente con aproximadamente 20% de unión con proteína sérica del fármaco. (Original NDA 21-493, Sección 6.2.1).

Metabolismo

Gatifloxacina no sufre una biotransformación metabólica apreciable. No parecen formarse metabolitos glucurónidos en humanos. (Original NDA 21-493, Sección 6.2.1).

Excreción

La eliminación de gatifloxacina se produce primariamente a través de riñón, recuperándose como fármaco inalterado en la orina aproximadamente 75% de la dosis administrada.

La eliminación renal es independiente de la dosis con valores medios en el rango de 124 - 161 ml/minuto. La magnitud de este valor, juntamente con la reducción significativa de eliminación de gatifloxacina observada con la administración concomitante de probenecida, indican que gatifloxacina es objeto de filtrado glomerular y secreción tubular. Además, gatifloxacina puede ser pasible de eliminación biliar y/o intestinal, ya que se recuperó 5% de una dosis endovenosa en heces como fármaco inalterado. (Original NDA 21-493, Sección 6.2.1).

Insuficiencia renal

Después de la administración de una dosis oral única de 400 mg de gatifloxacina a sujetos con grados variables de deficiencia renal, el *clearance* total aparente (Cl/F) de gatifloxacina se redujo y aumentó la exposición sistémica (AUC) proporcionalmente a la reducción de la función renal. El *clearance* total de gatifloxacina se redujo en 57% en insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} 30-49 ml/minuto) y en 77% en insuficiencia renal grave ($Cl_{cr} < 30$ ml/minuto). La exposición sistémica a gatifloxacina fue aproximadamente 2 veces más alta en insuficiencia renal moderada y aproximadamente 4 veces mayor en insuficiencia renal grave, en comparación con sujetos con función renal normal. Los valores C_{max} medios aumentaron modestamente (tabletas TEQUIN® y prospecto IV, 2005).

Interacciones con fármacos

Se ha demostrado que la administración sistémica de algunas quinolonas eleva las concentraciones plasmáticas de teofilina, interfiere con el metabolismo de cafeína, y aumenta los efectos del anticoagulante warfarina oral y sus derivados, y se ha asociado con la elevación transitoria de creatinina sérica en pacientes que reciben ciclosporina sistémica concomitante.

M


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéuticos M.N. 8612



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5371

Microbiología:

Resistencia antimicrobiana

Se han identificado dos mecanismos básicos de resistencia a fluoroquinolona. Uno involucra la alteración de ADN girasa y topoisomerasa IV, y el otro resulta en una menor acumulación de fármaco dentro de las células bacterianas (Wiedemann y Heisig, 1994). Si bien se ha reportado resistencia mediada por plásmidos (Martinez et al, 1998), parece ser muy rara comparada con mecanismos de resistencia más típicos mediados por cromosomas.

Alteraciones en ADN girasa y topoisomerasa IV

Las fluoroquinolonas toman como blanco a ADN girasa y topoisomerasa IV durante el tiempo en que estas enzimas están funcionalmente adheridas a la hélice de ADN, generando complejos fármaco-enzima-ADN que producen efectos letales. Las mutaciones resistentes a quinolona impiden la formación de este complejo, y permiten que se realice la síntesis de ADN en presencia de los fármacos. Las investigaciones preliminares mapearon estas mutaciones de alto nivel a genes que codifican ADN girasa (*gyrA*, *gyrB*). Más recientemente se identificaron otras mutaciones resistentes a quinolona en *parC* y *parE*, genes que codifican topoisomerasa IV (Drlica, 1999; Varon et al, 1999; Wiedemann y Heisig, 1994). Sin embargo, la resistencia parece surgir en etapas. En algunas especies (bacterias Gram-negativas) la primera etapa de la mutación ocurre en *gyrA* y ocasionalmente *gyrB*, mientras que en otras especies (*S. aureus*, *S. pneumoniae*, enterococos) la primera etapa de la mutación ocurre en *parC* y con menor frecuencia en *parE*. Estas mutaciones usualmente resultan en resistencia de bajo nivel (CIM aumentado < 4 veces), en tanto que las mutaciones posteriores en blancos primarios y secundarios de enzimas (mutaciones de segunda etapa) resultan en resistencia de alto nivel que frecuentemente torna a los organismos resistentes a concentraciones de fármaco clínicamente relevantes.

El concepto de blancos duales y acumulación de mutaciones de resistencia en etapas tiene implicancias importantes para 8-metoxifluoroquinolonas como la gatifloxacina, porque tiene mayor actividad y letalidad contra mutantes de primera etapa (Sanchez et al, 1995). La selección de mutantes resistentes en poblaciones salvajes puede ser restringida por 8-metoxi fluoroquinolonas porque estos agentes requieren mutaciones dobles simultáneas para que se produzca la resistencia; tal evento aparentemente ocurre en porcentajes extremadamente bajos en cepas salvajes previamente no expuestas a fluoroquinolonas (Drlica, 1999; Drlica and Zhao, 1997; Fukuda, 1999; Sanchez et al, 1995; Varon et al; 1999). Se describieron mutaciones duales *gyrA* y *parC* en aislados clínicos de *S. pneumoniae*, pero se cree que estas cepas fueron seleccionadas por fluoroquinolonas con actividad antineumocócica menos potente (por ejemplo, ciprofloxacina) [Chen et al, 1999].

MN


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 6612



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5371

Mecanismos de resistencia por bomba de expulsión

El primer sistema de bomba de expulsión para quinolonas se identificó en *E. coli* en 1988 (Cohen et al, 1988), y la primera evidencia de resistencia a quinolonas mediada por bomba de expulsión provino de la caracterización en *S. aureus* de la sobre-expresión del producto génico *norA*, una proteína que media la bomba de expulsión (Kaatz et al, 1993; Kaatz and Seo, 1995). La bomba de expulsión puede aparecer en cepas de *S. aureus* resistentes y susceptibles a quinolona. En algunas especies, como *P. aeruginosa*, pueden estar presentes al menos dos sistemas diferentes de bomba de expulsión que median la resistencia a tetraciclina y cloranfenicol y también a fluoroquinolonas (Poole et al, 1993). Si bien la mayoría de las proteínas de la bomba de expulsión parecen ser transportadoras de multidrogas inespecíficas cuyos sustratos incluyen fluoroquinolonas hidrofílicas y compuestos orgánicos monocatiónicos, se han descrito bombas de expulsión relativamente específicas para sustrato (Kaatz et al, 2000). Pocos datos se relacionan específicamente con resistencia a gatifloxacina mediada por bomba de expulsión; sin embargo, es probable que la gatifloxacina sea afectada por los mismos mecanismos que las otras fluoroquinolonas.

POSOLOGIA Y VIA DE ADMINISTRACION

Vía de administración: tópica oftálmica.

Día 1: Instilar 1 gota cada 2 horas durante la vigilia en el/los ojo/s afectado(s), hasta 8 veces.

Días 2 a 5: Instilar 1 gota 2 - 4 veces al día en el/los ojo/s afectado(s) durante la vigilia.

CONTRAINDICACIONES

ZYMAXID™ está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a la gatifloxacina, a otras quinolonas o a cualquier otro componente de la formulación.

ADVERTENCIAS

ZYMAXID™ no es para inyectar.

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente fatales (anafilácticas), algunas después de la primera dosis, en pacientes que reciben quinolonas sistémicas. Algunas reacciones se acompañaron con colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de la vía aérea, disnea, urticaria, y comezón. Los reportes de Síndrome de Steven-Johnson han sido extremadamente raros en

M


GRACIELA MOSTEIRÍN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacodulces M.N. 9312

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



asociación con el uso tópico de gatifloxacina. Si se produce una reacción alérgica a gatifloxacina, discontinuar el fármaco y contactar al médico. Reacciones serias de hipersensibilidad aguda pueden requerir tratamiento de urgencia inmediato. Se deberá administrar oxígeno e implementar manejo de la vía aérea según indicación clínica.

PRECAUCIONES

Al igual que con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede resultar en sobre crecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una superinfección, discontinuar el uso y administrar terapia alternativa. Cuando el juicio clínico así lo indique, se deberá examinar al paciente con la ayuda de magnificación, como biomicroscopía con lámpara de hendidura y si resultara apropiado, tinción con fluoresceína.

Se deberá advertir a los pacientes que no usen lentes de contacto si aparecen signos y síntomas de conjuntivitis bacteriana. Se deberá instruir a los pacientes que usan lentes de contacto blandas (hidrofilicas) que las retiren antes de la administración del fármaco y que esperen 10-15 minutos después de instilar ZYMAXID™ antes de reinsertarlas. Se deberá advertir a los pacientes que el conservante de ZYMAXID™, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas. Se deberá instruir a los pacientes que impidan que la punta del envase contacte el ojo o las estructuras circundantes, dedos, o cualquier otra superficie.

Interacciones:

No se realizaron estudios de interacciones medicamentosas con ZYMAXID™ solución oftálmica.

ZYMAXID™ es un fármaco tópico; se espera que sus efectos sean predominantemente locales. Debido a las mínimas concentraciones en sangre de gatifloxacina después de la dosificación ocular (≤ 5 ng/ml), no se prevén interacciones sistémicas fármaco - fármaco.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad:

No hubo aumento en las neoplasias entre ratones B6C3F1 que recibieron gatifloxacina en la dieta durante 18 meses en dosis que promediaron 81 mg/kg/día en machos y 90 mg/kg/día en hembras. Estas dosis son aproximadamente 1.600 y 1.800 veces mayores respectivamente que la dosis oftálmica máxima recomendada de 0,05 mg/kg/día en un humano de 50 kg.

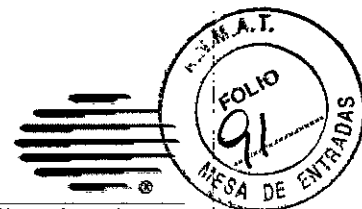
No se produjo aumento en neoplasias entre ratas Fischer 344 que recibieron gatifloxacina en su dieta durante 2 años en dosis que promediaron 47 mg/kg/día en machos y 139 mg/kg/día en hembras (900 y 2.800 veces mayores, respectivamente que la dosis oftálmica máxima recomendada). Se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de leucemia linfocítica granular extensa (LGL) en machos tratados con una alta dosis aproximadamente 2.000 veces mayor

PM


GRACIELA MOSTEIRÍN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8312

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



5377

que la dosis oftálmica máxima recomendada. Las ratas Fischer 344 tienen antecedentes de una alta tasa de leucemia LGL y la incidencia de altas dosis en machos solo excedió ligeramente el rango de control histórico establecido para esta cepa.

En estudios de toxicidad genética, la gatifloxacina fue positiva en 1 de 5 cepas utilizadas para ensayos de mutación bacteriana inversa; Salmonella cepa TA102. La gatifloxacina fue positiva en ensayos de mutación celular de mamífero *in vitro* y de aberración cromosómica *in vitro*.

La gatifloxacina fue positiva en la síntesis de ADN no programada *in vitro* en hepatocitos de rata pero no en leucocitos humanos.

La gatifloxacina fue negativa en ensayos de micronúcleo *in vivo* en ratones, ensayo citogenético en ratas y prueba de reparación de ADN en ratas. Los resultados pueden deberse a los efectos inhibitorios de altas concentraciones en la topoisomerasa ADN tipo II eucariótica.

No se observaron efectos adversos sobre la fertilidad o la reproducción en ratas a las que se les administró gatifloxacina oralmente a dosis superiores a 200 mg/kg/día (aproximadamente 4.000 veces mayores que la dosis oftálmica máxima recomendada para ZYMAXID™)

Embarazo:

Categoría de riesgo en embarazo: C.

Efectos teratogénicos:

No existen efectos teratogénicos observados en ratas o conejos luego de la administración oral de dosis de gatifloxacina de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 1.000 veces mayores que la dosis oftálmica máxima recomendada de 0,05 mg/kg/día en un humano de 50 kg). Sin embargo, se observaron malformaciones esqueléticas/craneofaciales o retardo en la osificación, agrandamiento atrial y peso fetal reducido en fetos de ratas que recibieron dosis ≥ 150 mg/kg/día (aproximadamente 3.000 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada). En un estudio perinatal/postnatal, se observaron un aumento de la pérdida tras la implantación tardía y mortalidades neonatales/perinatales con 200 mg/kg/día (aproximadamente 4.000 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada). Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ZYMAXID™ solución debe ser usado durante el embarazo solo si el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

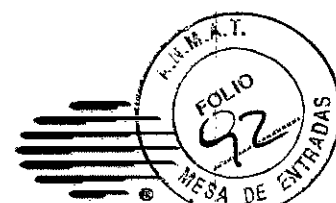
Lactancia:

La gatifloxacina es excretada en la leche materna de ratas. Se desconoce si esta droga es excretada en la leche humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana, debe tenerse cuidado cuando ZYMAXID™ es administrado a una mujer en período de lactancia.

M

7


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8912



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA - Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5379

Uso pediátrico:

En estudios clínicos se ha demostrado que ZYMAXID™ es seguro y efectivo para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana en pacientes pediátricos \geq 1 año de edad en adelante.

Uso geriátrico:

No han sido observadas diferencias generales en la seguridad o efectividad entre pacientes ancianos y pacientes más jóvenes.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas:

Al igual que con cualquier medicación ocular, si aparece visión borrosa transitoria después de la instilación, el paciente deberá esperar hasta que se aclare la visión antes de conducir o usar maquinaria.

REACCIONES ADVERSAS

Estudios clínicos

Se evaluó la seguridad clínica de gatifloxacina solución oftálmica 0,5% en dos estudios de diseño idéntico, multicéntricos, randomizados, doble ciego, de grupos paralelos, de fase 3, en pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda. En ambos estudios, se randomizó un total de 1.433 pacientes y recibieron al menos una dosis de gatifloxacina 0,5% (N = 717) o vehículo (N = 716).

Tabla 1: Número (%) de pacientes con reacciones adversas reportadas por \geq 1% en cualquier grupo de tratamiento (estudios fase 3 en conjunto de solución oftálmica de Gatifloxacina 0,5%)*

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas ^a	Gatifloxacina (N=717)		Placebo (N=716)	
	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales
Trastornos oculares				
Iritación ocular	15 (2,1%)	15 (2,1%)	7 (1,0%)	8 (1,1%)
Trastornos del sistema nervioso				
Disgeusia	8 (1,1%)	8 (1,1%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)

Fuente: Original NDA 22-548, Módulo 2.7.4, Tabla 2.7.4.2-2 y Tabla 2.7.4.2-4

* Eventos adversos relacionados al tratamiento (considerados como reacciones adversas) con tasas de incidencia \geq 1,0% son listados en esta tabla. Todas las tasas de eventos adversos, independientemente de la causalidad, también están incluidas para referencia.

^a MedDRA, 10,0

M

Graciela Mosteirin
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 8312

ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29º Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>



5371

La tabla 2 presenta las reacciones adversas con tasas de incidencia < 1,0% pero mayores que 1 reporte en los estudios clínicos:

Tabla 2: Número (%) de pacientes con reacciones adversas reportadas por < 1% y mayor que 1 reporte en cualquier grupo de tratamiento (estudios fase 3 en conjunto de solución oftálmica de Gatifloxacina 0,5%)*

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas ^a	Gatifloxacina (N=717)		Placebo (N=716)	
	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales
Trastornos generales y de las condiciones del sitio de administración				
Iritación del sitio de instilación	5 (0,7%)	6 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales				
Nausea	2 (0,3%)	2 (0,3%)	1 (0,1%)	1 (0,1%)

Fuente: Original NDA 22-548, Módulo 5.3.5.3 ISS, Tablas 2-6.1 y 2-8.1

* Eventos adversos relacionados al tratamiento (considerados como reacciones adversas) con tasas de incidencia < 1,0% son listados en esta tabla. Todas las tasas de eventos adversos, independientemente de la causalidad, también están incluidos para referencia.

Experiencia post comercialización

Hasta la fecha no se han identificado reacciones adversas durante el uso post comercialización de gatifloxacina solución oftálmica 0.5%.

SOBREDOSIS

ZYMAXID™ está concebido solo para uso tópico. Debido a las bajas concentraciones sistémicas después de la aplicación oftálmica tópica, la posibilidad de intoxicación sistémica por sobredosis tópica es remota.

En caso de ingestión accidental, se deberá observar cuidadosamente al paciente y administrar tratamiento sintomático y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:

Unidad de Toxicología del Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel.: 4962-6666.

MA


GRACIELA MOSTERLIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéuticos M.H. S.A. S.A.



ALLERGAN®

Allergan Productos Farmacéuticos SA – Av. Del Libertador 498 Piso 29° Norte - (C1001ABR) Buenos Aires - Argentina
Tel.: (54-11) 6322-6464 / Fax: (54-11) 6322-6412
Exclusivo Ventas (54-11) 6322-6410 Consultas/Reclamos: 0-800-999-6300
Internet Allergan Inc.: <http://www.allergan.com>

5371

Centro Nacional de Intoxicaciones Policlínico Prof. A. Posadas 4658-7777; 4654-6648

PRESENTACION

Frasco gotero plástico de 2,5 ml y 5 ml.

Conservación:

Mantener a temperaturas entre 15° y 25°C.

Proteger de la congelación.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

SERVICIO DE INFORMACION AL CLIENTE: 0-800-999-6300

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 56.134

Elaborado por Allergan Sales LLC,
8301 Mars Drive - Waco – 76712 Texas – U.S.A
Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR) Buenos Aires
Dirección Técnica: Graciela Mosteirín -Farmacéutica-

Última revisión autorizada del prospecto: //

MA


GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.S. 8012