



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

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

DISPOSICIÓN N° **4844**

BUENOS AIRES, **16 JUN 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-018344-13-1 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 ZYMARAN / GATIFLOXACINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, GATIFLOXACINA 0,3%; aprobada por Certificado N° 51.140.

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 N°: 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Rg.

MM



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

DISPOSICIÓN N° 7844

Que a fojas 158 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 ZYMARAN / GATIFLOXACINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTÁLMICA ESTERIL, GATIFLOXACINA 0,3%; aprobada por Certificado N° 51.140 y Disposición N° 5646/03, propiedad de la firma ALLERGAN PRODUCTOS FARMACEUTICOS S.A., cuyos textos constan de fojas 125 a 157.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5646/03 los prospectos autorizados por las fojas 125 a 135, 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.

M



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

DISPOSICIÓN Nº **4844**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 51.140 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 1-0047-0000-018344-13-1

DISPOSICIÓN Nº **4844**

Jfs *MA*

Re

1
ING. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° ~~4.844~~... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.140 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: ZYMARAN / GATIFLOXACINA Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, GATIFLOXACINA 0,3%.

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5646/03.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005862-03-5.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5646/03.	Prospectos de fs. 125 a 157, corresponde desglosar de fs. 125 a 135.

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

Rp.



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

Certificado de Autorización Nº 51.140 en la Ciudad de Buenos Aires, a
los días.....,del mes de.....**16 JUN 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-018344-13-1

DISPOSICIÓN Nº

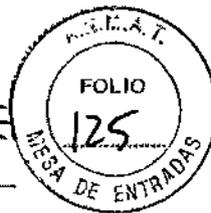
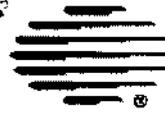
4844

Jfs *MM*

Rp
7.

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

4844



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>

ZYMARAN® GATIFLOXACINA 0,3% Solución oftálmica estéril

Industria Brasileña

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa:

Cada 100 ml contiene:

Gatifloxacina 0,3 g
Excipientes: Cloruro de Benzalconio; Edetato Disódico; Cloruro de Sodio; Hidróxido de Sodio 1 N ó Acido Clorhídrico 1 N c.s.p. ajustar pH; Agua purificada c.s.p 100 ml

ACCION TERAPEUTICA

Antiinfeccioso para uso tópico oftálmico

Código ATC: S01A A.

INDICACIONES

ZYMARAN® 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:

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

M

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 8312

4844



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:

Gatifloxacina es una 8-metoxifluoroquinolona con un sustituto de 3-metilpiperazinilo en C7.

La acción antibacteriana de la gatifloxacina es producto de la inhibición de la ADN girasa y topoisomerasa IV. La ADN girasa es una enzima esencial que está involucrada en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. La topoisomerasa IV es una enzima que se sabe desempeña un papel importante en la división del ADN cromosómico durante la división celular bacteriana.

El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas, incluyendo gatifloxacina, es diferente al de los antibióticos aminoglucósidos, macrólidos, y tetraciclinas. Por ende, gatifloxacina puede ser activa contra patógenos resistentes a estos antibióticos y éstos pueden ser activos contra patógenos resistentes a gatifloxacina.

No se conoce resistencia cruzada entre la gatifloxacina y las clases mencionadas de antibióticos.

Se ha observado resistencia cruzada entre gatifloxacina sistémica y otras fluoroquinolonas.

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

Farmacocinética clínica:

Absorción y vida media:

Después de una dosificación máxima de ocho veces al día con soluciones oftálmicas al 0,3% y 0,5% en individuos 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 resultaron uniformemente bajas después de la administración oftálmica y tendrán poco o ningún efecto en el perfil de seguridad sistémica. Por lo tanto, no podrían calcularse los parámetros farmacocinéticos para dosificación oftálmica.

M

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.H. 9012

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>

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.

Metabolismo

Gatifloxacina no sufre una biotransformación metabólica apreciable. No parecen formarse metabolitos glucurónidos en humanos.

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.

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.

MA

GRACIELA MOSTEIRIN
 DIRECTORA TÉCNICA
 FARMACÉUTICA M.N. 3312

**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>

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 (Martínez 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].

M

GRACIELA MOSTEIRIN
 DIRECTORA TÉCNICA
 Farmacéutica M. 13512

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>



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

ZYMARAN® se administra tópicamente en el ojo.

Días 1 y 2: instilar 1 a 2 gotas cada dos horas durante la vigilia en el/los ojo/s afectado/s, hasta 8 veces diarias.

Días 3 a 5: instilar 1 a 2 gotas, 4 veces por día.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS

NO ES INYECTABLE.

Se han reportado algunas reacciones (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales de hipersensibilidad, después de la primera dosis, en pacientes que han recibido quinolonas, incluyendo gatifloxacina, por vía sistémica.

Algunas reacciones estuvieron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema, (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito.

M

GRACIELA MOSTERLIN
DIRECTORA TECNICA
FARMACIA N.º 1234



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>

Los reportes de síndrome de Steven-Johnson han sido extremadamente raros en asociación con el uso de Gatifloxacina tópica (documentación de soporte Grupo de Alergia 2010).

Si ocurre una reacción alérgica a la gatifloxacina, discontinuar el medicamento y contactar al médico. Las reacciones agudas serias de hipersensibilidad pueden requerir tratamiento inmediato de emergencia. El oxígeno y el manejo de vías aéreas deben administrarse según se indique clínicamente.

PRECAUCIONES.

Generales:

Como ocurre con otros antiinfecciosos, el uso prolongado puede dar como resultado un crecimiento excesivo de microorganismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurre superinfección discontinuar el uso e instituir terapia alternativa.

Siempre que el criterio clínico lo determine, el paciente debe ser examinado con la ayuda de magnificación, tal como biomicroscopía con lámpara de hendidura y, cuando resulte apropiado tinción con fluoresceína.

Los pacientes deben ser advertidos de no utilizar lentes de contacto si tienen 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 ZYMARAN® antes de reinsertarlas. Se deberá advertir a los pacientes que el conservante de ZYMARAN®, cloruro de benzalconio, puede ser absorbido por las lentes de contacto blandas.

Información para los pacientes:

Prevenir la contaminación del inserto gotero evitando el contacto del mismo con el ojo, manos u otra superficie.

Las quinolonas de uso sistémico, incluyendo la gatifloxacina, han sido asociadas con reacciones de hipersensibilidad, aún con una sola dosis. Discontinuar el uso inmediatamente y contactar al oftalmólogo al primer signo de rash o reacción alérgica.

Interacciones:

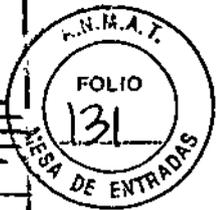
No se han realizado estudios específicos sobre interacción de fármacos con ZYMARAN®.

ZYMARAN® 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.

MA

Graciela Mosteirín
GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.B. 5912

7844



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>

Carcinogénesis, mutagénesis, impedimento de la fecundidad:

No hubo aumento en neoplasmas 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 1.600 y 1.800 veces más elevadas que la dosis máxima recomendada de 0,05 mg/kg/día en una persona de 50 kg. No hubo aumento de neoplasias en ratas Fischer 344 a las que se administró gatifloxacina en la dieta durante 2 años a dosis promedio de 47 mg/kg/día en machos y 139 mg/kg/día en hembras (900 y 2.800 veces más altas, 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 que la dosis oftálmica máxima recomendada. Las ratas Fisher 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 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 4.500 veces mayores que la dosis oftálmica recomendada para ZYMARAN®)

Embarazo:

Embarazo Categoría 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 ≥ 150 mg/kg/día

M

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica S.A. 2012

4844



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>

(aproximadamente 3.000 veces mayor que la dosis oftálmica máxima recomendada). En un estudio perinatal/postnatal, se observaron pérdida aumentada post implante tardía y mortalidades neonatales/perinatales a 200 mg/kg/día (aproximadamente 4.000 veces la dosis oftálmica máxima recomendada).

Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ZYMARAN® solución debe ser usada 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 este fármaco es excretado en la leche humana. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche humana, debe tenerse cuidado cuando la gatifloxacina es administrada a una mujer en período de lactancia.

Uso pediátrico:

En estudios clínicos se ha demostrado que ZYMARAN® 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

Se evaluó la seguridad clínica de gatifloxacina solución oftálmica 0,3% en dos estudios multicéntricos, randomizados, doble ciego, de grupos paralelos, de fase 3, en pacientes con conjuntivitis bacteriana aguda. En el Estudio SPCL-GFLX 3/01, se comparó gatifloxacina 0.3% con placebo. En el estudio SPCL-GFLX 3/02 se comparó gatifloxacina 0.3% con ofloxacina 0.3%. En ambos estudios, un total de 364 pacientes recibieron gatifloxacina 0.3%, 229 pacientes recibieron ofloxacina 0.3%, y 131 pacientes recibieron placebo (NDA original 21-493, sección 8.10.2). En ambos

MA

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TÉCNICA
Farmacéutica M.N. 6912

4844

**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>

estudios, la mayoría de las reacciones adversas fueron oculares y leves y ninguna fue seria.

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

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas ^a	Gatifloxacina (N=364)		Placebo (N=131)	
	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales
Trastornos oculares				
Queratitis punctata ^b	16 (4,4%)	21 (5,8%)	2 (1,5%)	4 (3,1%)
Ojo seco	6 (1,6%)	6 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Lagrimeo aumentado	5 (1,4%)	17 (4,7%)	1 (0,8%)	5 (3,8%)
Edema de párpado	5 (1,4%)	13 (3,6%)	2 (1,5%)	3 (2,3%)
Agudeza visual reducida	4 (1,1%)	11 (3,0%)	0 (0,0%)	3 (2,3%)
Conjuntivitis papilar	3 (0,8%)	19 (5,2%)	1 (0,8%)	2 (1,5%)
Trastornos gastrointestinales				
Alteración del gusto	5 (1,4%)	5 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Fuente: Original NDA 21-493, Sección 8.10, Tabla 8.10.4.3 y Tabla 4

ANC= Aun no clasificado, NED= No especificado de otro modo.

^a MedDRA, 2,4

^b Combinación de términos preferidos queratitis ANC y trastorno corneal NED basados en texto verbatim.

* 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.

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

MA

[Firma]
 GNACIELA MOSTEIRIN
 DIRECTORA TÉCNICA
 Farmacéutica M.N. 8512

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>



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 0,3%)*

Término preferido según la Clasificación por Órganos y Sistemas ^a	Gatifloxacina (N=364)		Placebo (N=131)	
	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales	EAs relacionados al tratamiento	EAs totales
Trastornos oculares				
Descarga ocular	2 (0,5%)	6 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo				
Dermatitis de contacto	2 (0,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Fuente: Original NDA 21-493, Sección 8.10, Tabla 8.10.4.3 y Tabla 4

* 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 incluidas para referencia.

Experiencia post comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso post comercialización de gatifloxacina solución oftálmica 0.3% en la práctica clínica (Documentos sustentatorios, 2010). Debido a que la información post comercialización de estas reacciones es voluntaria y proviene de una población de tamaño incierto, no siempre resulta posible calcular confiablemente la frecuencia de las reacciones. Se han elegido estas reacciones para incluirlas debido a una combinación de frecuencia de información y posible relación causal con gatifloxacina.

Trastornos oculares

Blefaritis, hiperemia conjuntival/ocular, visión borrosa, prurito ocular, edema ocular (incluyendo edema corneal y conjuntival), irritación ocular, dolor ocular.

Trastornos gastrointestinales

Náusea.

Trastornos del sistema inmune

Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y angioedema (incluyendo edema faríngeo, oral o facial).

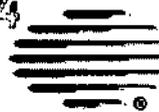
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:

Disnea.

MN

Graciela Mosteirin
 GRACIELA MOSTEIRIN
 DIRECTORA TÉCNICA
 Farmacéuticos S.A. 3312

4844



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>

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Prurito (incluyendo prurito generalizado), erupción, urticaria.

SOBREDOSIS

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

PRESENTACION

Envase conteniendo 5 ml

Conservación:

Mantener a temperaturas entre 15° y 25° C

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente
Certificado N°: 51.140

Elaborado por Allergan Produtos Farmaceuticos LTDA
Avenida Guarulhos 3272 - Guarulhos, Sao Paulo, Brasil

Importado y Distribuido por Allergan Productos Farmacéuticos S.A.
Avenida del Libertador 498 Piso 29 (C1001ABR)
Director Técnico: Graciela Mosteirín - Farmacéutica

Fecha de última revisión del prospecto:

M

GRACIELA MOSTEIRIN
DIRECTORA TECNICA
Farmacéutica M.N. 2912