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

DISPOSICIÓN Nº 0573

BUENOS AIRES, 24 ENE 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020800-10-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO BAUSH & LOMB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada BESIVANCE / BESIFLOXACINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN OFTÁLMICA, aprobada por Certificado Nº 55.415.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 39 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos y prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada BESIVANCE / BESIFLOXACINA CLORHIDRATO, aprobada por Certificado Nº 55.415 y Disposición Nº 1313/10 propiedad de la firma LABORATORIO BAUSH & LOMB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 14, 20 y 26, para los rótulos y de fojas 9 a 13, 15 a 19 y 21 a 25, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1313/10 los rótulos autorizados por la foja 14 y los prospectos autorizados por las fojas 9 a 13, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

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

DISPOSICIÓN Nº 0573

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.415 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020800-10-1

DISPOSICION Nº 0573

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 0573 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 55.415 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO BAUSH & LOMB ARGENTINA S.R.L., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: BESIVANCE / BESIFLOXACINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica: SUSPENSIÓN OFTÁLMICA.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1313/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019883-09-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos y prospectos.	Anexo de Disposición N° 1313/10.-	Rótulos de fs. 14, 20 y 26, corresponde desglosar fs. 14. Prospectos de fs. 9 a 13, 15 a 19 y 21 a 25, corresponde desglosar de fs. 9 a 13.-

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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma LABORATORIO BAUSH & LOMB ARGENTINA S.R.L., Titular del Certificado de Autorización Nº 55.415 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 24 ENE 2011 ,del mes de.....de .....

Expediente Nº 1-0047-0000-020800-10-1

DISPOSICIÓN Nº 0573

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

js

0573

A.N.M.A.T. FOLIO 9 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Norteamericana
Venta bajo receta

BESIVANCE
BESIFLOXACINA CLORHIDRATO
Suspensión oftálmica

FÓRMULA

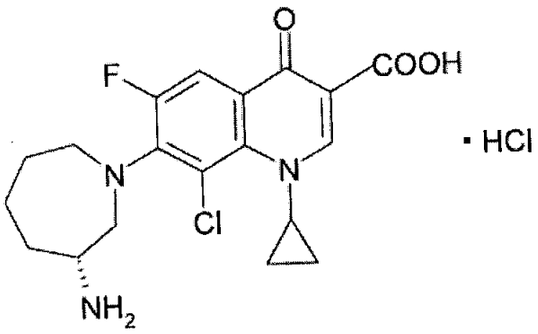
Fórmula:
Cada ml contiene:
Principios activos: Besifloxacina 6 mg
Conservante: Cloruro de benzalconio 0.10 mg
Excipientes: policarbofil, manitol, poloxamero 407, cloruro de sodio, edetato de sodio dihidratado, hidróxido de sodio y agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Besifloxacina es una fluoroquinolona antibacteriana.

DESCRIPCIÓN

Besivance™ (suspensión oftálmica de besifloxacina) 0,6%, es una suspensión oftálmica estéril de besifloxacina formulada con DuraSite® * (policarbofilo, edetato de sodio dihidratado y cloruro de sodio). Cada mL de Besivance™ contiene 6,63 mg de clorhidrato de besifloxacina equivalente a 6 mg de besifloxacina base. Es un 8-cloro fluoroquinolona anti- infecciosa, solo para uso oftálmico.



$C_{19}H_{21}ClFN_3O_3HCl$
Peso Mol 430.30
Denominación química: clorhidrato de ácido (+)-7[(3R)-3- aminohexahidro-1H-azepin-1-yl]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxilico

INDICACIONES

Besivance® está indicado para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana causada por cepas susceptibles de las siguientes bacterias:

CDC coryneform grupo G
Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
Corynebacterium striatum*
Haemophilus influenzae
Moraxella lacunata*

Carina G. Tarzia
Responsable Legal

Cora B. Belzoni
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 10 MESA DE ENTRADAS

Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus hominis*
Staphylococcus lugdunensis*
Streptococcus mitis group
Streptococcus oralis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus salivarius*

* La eficacia para estos organismos fue estudiada en menos de 10 infecciones.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA. PROPIEDADES

Farmacocinética
Las concentraciones en plasma de besifloxacina fueron medidas en pacientes adultos en los que se sospechaba conjuntivitis bacteriana quienes recibieron Besivance® en forma bilateral tres veces al día (16 dosis en total). Después de la primera y última dosis, la concentración de besifloxacina en plasma en cada paciente fue inferior a 1.3 ng/mL. La besifloxacina media $C_{máx}$ era 0.37 ng/mL el día 1 y 0.43 ng/mL el día 6. La vida media de eliminación promedio de besifloxacina en plasma después de múltiples dosis se estimó ser de 7 horas.

Microbiología

La besifloxacina es una 8-cloro quinolona con un grupo N-1 ciclopropilo. el compuesto posee actividad contra bacterias Gram positivas y Gram negativas debido a la inhibición de la ADN girasa y la topoisomerasa IV bacterianas. La ADN girasa es una enzima esencial necesaria para la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. La topoisomerasa IV es una enzima esencial para la partición del ADN cromosómico durante la división de células bacterianas. La besifloxacina es un bactericida que posee concentraciones bacterianas mínimas (CBM) generalmente dentro de una dilución de las concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs).
El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas, incluyendo la besifloxacina, es diferente al de los aminoglucósidos, macrólidos, y antibióticos beta lactámicos. Por lo tanto, la besifloxacina puede ser activa contra patógenos que son resistentes a estos antibióticos y estos antibióicos pueden ser activos contra patógenos resistentes a la besifloxacina. Estudios in vitro demostraron la resistencia cruzada entre besifloxacina y algunas fluoroquinolonas.
La resistencia in vivo a la besifloxacina se desarrolla vía mutaciones de varios pasos y sucede en una frecuencia general de $<3{,}3 \times 10^{-10}$ para Staphylococcus aureus y $<7 \times 10^{-10}$ para Streptococcus pneumoniae.
La besifloxacina ha probado ser activa contra cepas de las siguientes bacterias tanto in vitro como en infecciones conjuntivales tratadas en estudios clínicos, tal como se describe en la sección INDICACIONES:

CDC coryneform grupo G
Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
Corynebacterium striatum*
Haemophilus influenzae
Moraxella lacunata*
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus hominis*
Staphylococcus lugdunensis*
Streptococcus mitis group
Streptococcus oralis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus salivarius*

Carina G. Tarzia
Responsable Legal

Cora B. Belzoni
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 17 MESA DE ENTRADAS

* La eficacia para estos organismos fue estudiada en menos de 10 infecciones.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

INVERTIR EL ENVASE CERRADO Y AGITAR VIGOROSAMENTE ANTES DE USAR.
Aplicar una gota en el/los ojo/s afectado/s de 3 a 4 veces por día, o bien de acuerdo a prescripción médica, durante 7 días.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a alguno de los componentes.

ADVERTENCIA

NO INYECTABLE EN EL OJO.
Besivance® es sólo para uso oftálmico tópico y no debe inyectarse subconjuntivalmente ni ser introducido directamente en la cámara anterior del ojo.
Como en el caso de otros antiinfecciosos, el uso prolongado de Besivance® puede provocar el desarrollo de organismos no sensibles, incluyendo hongos. En caso de aparecer una sobre-infección, suspender el uso y utilizar un tratamiento alternativo. En todos los casos donde se requiera clínicamente, el paciente deberá se revisado con la ayuda de microscopio, por ejemplo, biomicroscopía con lámpara de hendidura, y cuando sea apropiado, tinción con fluoresceína.
Los pacientes no deben usar lentes de contacto en caso de presentar signos o síntomas de conjuntivitis bacteriana o durante el tratamiento con Besivance®.

PRECAUCIONES

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales con el fin de determinar el potencial carcinogénico de la besifloxacina.
No se ha observado actividad mutagénica *in vitro* de la besifloxacina en el Test de Ames (hasta un 3.33 mcg/placa) en cepas de Salmonella typhimurium TA98, TA100, TA1535, TA1537 y Escherichia coli WP2uvrA. Sin embargo, resultó mutagénico en las cepas de S. typhimurium TA102 y E. coli WP2 (pKM101). Se han observado respuestas positivas en cepas con otras quinolonas y están problablemente relacionadas con la inhibición de la topoisomerasa.
La besifloxacina causó aberraciones cromosómicas en células CHO *in vitro* y resultó positiva en un ensayo *in vivo* de micro núcleos en ratón en dosis orales $\geq$ 1500 mg/kg. La besifloxacina no indujo síntesis desordenada de DNA en hepatocitos cultivados en ratas que recibieron el compuesto hasta 2.000 mg/kg por vía oral. En estudios de fertilidad y desarrollo embrionario en ratas, la besifloxacina no reduce la fertilidad de las ratas macho y hembra en dosis orales de hasta 500 mg/kg/día. Esta dosis es 10.000 veces superior a la dosis total diaria oftálmica recomendada en humanos.

Embarazo:
Embarazo Categoría C.
Las dosis por vía oral de besifloxacina hasta 1000 mg/kg/día no fueron asociadas con malformaciones viscerales u óseas en ratas en un estudio de desarrollo embrionario, aunque esta dosis se asoció con intoxicación en la madre (reducido incremento de peso y consumo de alimentos), además de mortalidad en la madre. También se observó un incremento de la pérdida post implantación, disminución del peso del feto y un decreciente desarrollo óseo.

Carina G. Tarzia
Responsable Legal

Cora B. Belzoni
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 12 MESA DE ENTRADAS

Con esta dosis, la $C_{máx}$ media en ratas fue aproximadamente 20 mcg/ml, >45.000 veces la concentración media en plasma medida en humanos. El Nivel de No Observación de Efecto Adverso (NOEAL) para este estudio de desarrollo embrionario fue de 100 mg/kg/día. ($C_{máx}$ 5 mcg/ml, > 11.000 veces la concentración media en plasma medida en humanos).
En estudios de desarrollo pre y post natales realizados en ratas, los NOAEL, tanto para la intoxicación del feto como la madre, fueron también 100 mg/kg/día. Con 1000 mg/kg/día las ratas pequeñas pesaban significativamente menos que los controles y presentaban una disminuida tasa de supervivencia neonatal. Ciertos logros en el desarrollo y maduración sexual estaban retrasados. Sin embargo, las ratas pequeñas que sobrevivieron pertenecientes a este grupo de dosis y a las que se hizo madurar, no presentaron deficiencias en su comportamiento, que incluían actividad, aprendizaje y memoria, y su capacidad reproductiva parecía normal.
Debido a que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, Besivance® deberá ser utilizado durante el embarazo solo si los potenciales beneficios justifican el riesgo potencial para el feto.

Lactancia
La besifloxacina no ha sido medida en la leche humana, aunque se puede presumir que se elimina en la leche humana. Se deberán tomar precauciones cuando se administre Besivance® a madres en período de amamantamiento.

Uso pediátrico
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Besivance® en infantes menores a un año. La eficacia de Besivance® en el tratamiento de conjuntivitis bacteriana en pacientes pediátricos de un año o mayores ha sido demostrada en estudios clínicos controlados (Ver ESTUDIOS CLÍNICOS, punto 14). No existe evidencia que la administración oftálmica de quinolonas tenga algún efecto en las articulaciones que soportan el peso, aunque se ha demostrado que la administración sistémica de quinolonas causa artropatía en animales inmaduros.

Uso geriátrico
No se han observado en general diferencias entre pacientes mayores y jóvenes en cuanto a la seguridad y eficacia.

Información para los pacientes
Se recomienda a los pacientes evitar la contaminación por contacto de la punta del gotero con los ojos, dedos u otra fuente de contaminación.
Si bien Besivance® no tiene como fin ser administrado en forma sistémica, las quinolonas administradas en forma sistémica han sido asociadas con reacciones de hipersensibilidad, aún después de una sola dosis. Se les debe aconsejar a los pacientes discontinuar su uso en forma inmediata y consultar con el médico ante el primer signo de erupción o reacción alérgica.
Se debe informar a los pacientes que si bien es común sentirse mejor al comenzar el tratamiento, se debe tomar la medicación exactamente como se indica. Saltear dosis o no cumplir con el tratamiento completo puede (1) disminuir la eficacia del tratamiento inmediato y (2) incrementar la posibilidad de desarrollo de resistencia de la bacteria y no será posible ser tratada con Besivance® u otras drogas antibacterianas en el futuro.
Se debe recomendar a los pacientes no usar lentes de contacto en caso de aparecer signos o síntomas de conjuntivitis bacteriana o durante el tratamiento con Besivance®.
Se les debe recomendar a los pacientes lavarse bien las manos antes de usar Besivance®.
Se les debe indicar invertir el frasco cerrado (de arriba hacia abajo) y agitar vigorosamente antes de usar. Quitar la tapa con el frasco quieto. Inclinar la cabeza hacia atrás y con el frasco invertido, suavemente presionar para colocar una gota en el/los ojo/s afectado/s.

ESTUDIOS CLÍNICOS
En un ensayo clínico multicéntrico randomizado, doble ciego, controlado, en el cual pacientes de 1-98 años recibieron una dosis 3 veces al día durante 5 días, Besivance® fue

Carina G. Tarzia
Responsable Legal

Cora B. Belzoni
Directora Técnica

A.N.M.A.T. FOLIO 13 MESA DE ENTRADAS

superior a su control en pacientes con conjuntivitis bacteriana. Se logró la resolución clínica en un 45% (90/198) para el grupo tratado con Besivance® versus un 33% (63/191) para el grupo control (diferencia 12%, 95% CI 3%-22%). Resultados microbiológicos demostraron una tasa de erradicación estadísticamente significativa para patógenos causantes, un 91% (181/198) para el grupo tratado con Besivance® versus el 60% (114/191) para el grupo control (diferencia 31%, 95% CI 23% - 40%). La erradicación microbiológica no siempre se correlaciona con los resultados clínicos en ensayos anti-infecciosos.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en un estudio clínico de una droga no pueden ser directamente comparadas con las tasas en los estudios clínicos de la misma u otra droga y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.
La información descripta con anterioridad refleja la exposición de Besivance® en aproximadamente 1.000 pacientes entre 1 y 98 años que presentaban signos y síntomas clínicos de conjuntivitis bacteriana.
La reacción adversa ocular informada más común fue enrojecimiento de la conjuntiva, reportada en aproximadamente el 2% de los pacientes.
Otras reacciones adversas reportadas en el 1-2% de los pacientes que recibieron Besivance®, incluyeron: visión borrosa, dolor en el ojo, irritación el/los ojos, pruritos en el ojo y dolor de cabeza.

SOBREDOSIFICACIÓN

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4 962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4 654-6648 / 4 658-7777

PRESENTACIÓN: Envase gotero con 5 ml de suspensión oftálmica estéril.

CONSERVACIÓN: Conservar entre 15°C y 25°C al abrigo de la luz.
No utilizar si el precinto no está intacto.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente
Certificado nº .....

BAUSCH AND LOMB ARGENTINA S.R.L.
Avda. Juan B. Justo 2781
Buenos Aires

Directora Técnica: Cora B. Belzoni, Farmacéutica

Elaborado en: 8500 Hidden River Parkway,
Tampa, Florida
33637 – Estados Unidos

Carina G. Tarzia
Responsable Legal

Cora B. Belzoni
Directora Técnica

0573

A.N.M.A.T. FOLIO 14 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE ROTULO

Industria Norteamericana
Venta bajo receta

BESIVANCE
BESIFLOXACINA CLORHIDRATO
Suspensión oftálmica
Contenido: 5 ml

FÓRMULA

Fórmula:
Cada ml contiene:
Principios activos: Besifloxacina 6 mg
Conservante: Cloruro de benzalconio 0.10 mg
Excipientes: policarbofil, manitol, poloxamero 407, cloruro de sodio, edetato de sodio dihidratado, hidróxido de sodio y agua para inyección.

Posología y forma de administración: Ver prospecto interno.

Especialidad Medicinal Autorizada
por el Ministerio de Salud y Ambiente
Certificado nº .....

Lote n°: .....

Fecha de vencimiento: .....

CONSERVACIÓN: Conservar entre 15°C y 25°C al abrigo de la luz.
No utilizar si el precinto no está intacto.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

BAUSCH AND LOMB ARGENTINA S.R.L.
Avda. Juan B. Justo 2781
Buenos Aires

Directora Técnica: Cora B. Belzoni, Farmacéutica

Elaborado en: 8500 Hidden River Parkway,
Tampa, Florida
33637 – Estados Unidos

Carina G. Tarzia
Responsable Legal

Cora B. Belzoni
Directora Técnica