



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **6904**

BUENOS AIRES,

08 NOV 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009025-13-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada ^SBESIVANCE / BESIFLOXACINA CLORHIDRATO, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTÁLMICA 5 ml, aprobada por Certificado N° 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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

MCA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° 6904

Que a fojas 60 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL 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, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTÁLMICA 5 ml, aprobada por Certificado N° 55.415 y Disposición N° 1313/10, propiedad de la firma LABORATORIO BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L., cuyos textos constan de fojas 8 a 10, para los rótulos y de fojas 11 a 28, para los prospectos.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1313/10 los prospectos autorizados por las fojas 11 a 16 y los rótulos autorizados por las fojas 8, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

mea



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N° **690** - 1

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 N° 55.415 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

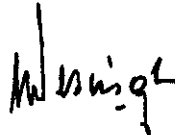
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-009025-13-2

DISPOSICIÓN N°

js MEA

690 4


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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°...**6904**... los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.415 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO BAUSCH & 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 y concentración: SUSPENSION OFTALMICA 5 ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1313/10.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos - Rótulos.-	Anexo de Disposición N° 0573/11.-	Prospectos de fs. 11 a 28, corresponde desglosar de fs. 11 a 16. Rótulos de fs. 8 a 10, corresponde desglosar fs. 8.-

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

MeA



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

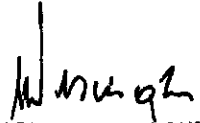
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma LABORATORIO BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L., Titular del
Certificado de Autorización Nº 55.415 en la Ciudad de Buenos Aires, a
los días..... 08 NOV 2013del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-009025-13-2

DISPOSICIÓN Nº

6904

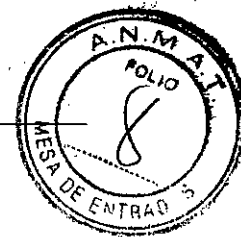
js Mes


Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Besivance (Besifloxacin 0.6%), suspensión oftálmica estéril
Bausch & Lomb Argentina S.R.L.

6904



PROYECTO DE ROTULO

Industria Norteamericana
Venta bajo receta

BESIVANCE
BESIFLOXACINA CLORHIDRATO
Suspensión oftálmica
Contenido: 5 ml

FÓRMULA

Fórmula:

Cada ml contiene:

Principios activos: Besifloxacin 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 n° 55.415

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 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

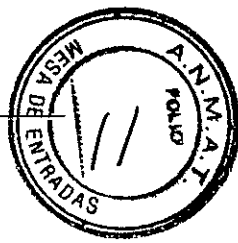
Directora Técnica: Patricia Abad, Farmacéutica

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


Por BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.P.L.
RENATO DE GIORGI
APODERADO

MCA


Dra. PATRICIA ABAD
DIRECTORA TECNICA
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.



PROYECTO DE PROSPECTO

Industria Norteamericana
Venta bajo receta

BESIVANCE BESIFLOXACINA CLORHIDRATO Suspensión oftálmica estéril

FÓRMULA

Fórmula:

Cada ml contiene:

Principios activos: Besifloxacin 6 mg

Conservante: Cloruro de benzalconio 0.10 mg

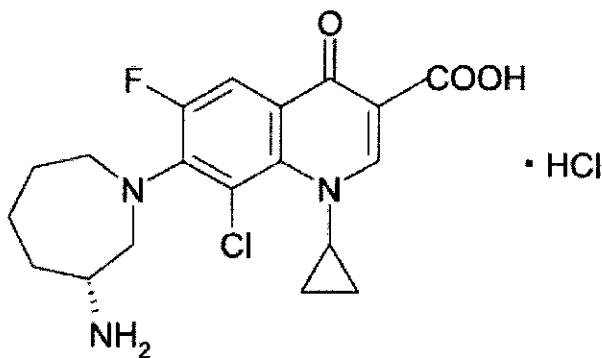
Excipientes: policarbofil, manitol, poloxamero 407, cloruro de sodio, edetato de sodio dihidratado, hidróxido de sodio y agua para inyección.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Besifloxacin es una fluoroquinolona antibacteriana.

DESCRIPCIÓN

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



$C_{19}H_{21}ClFN_3O_3 \cdot HCl$

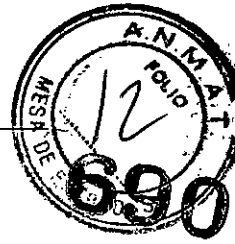
Peso Mol 430.30

Denominación química: clorhidrato de ácido (+)-7[(3R)-3- aminohehexahidro-1H-azepin-1-yl]-8-cloro-1-ciclopropil-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxílico

Por BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.
RENATO DE GIORGI
APODERADO

MCA

Dra. PATRICIA ÁBAD
DIRECTORA TÉCNICA
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.



INDICACIONES

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

Aerococcus viridans
CDC coryneform grupo G
Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
Corynebacterium striatum*
Haemophilus influenzae
Moraxella lacunata*
Pseudomona aeruginosa
Staphylococcus aureus
Staphylococcus epidermidis
Staphylococcus hominis*
Staphylococcus lugdunensis*
Staphylococcus warneri*
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 besifloxacin 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 besifloxacin en plasma en cada paciente fue inferior a 1.3 ng/mL. La besifloxacin 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 besifloxacin en plasma después de múltiples dosis se estimó ser de 7 horas.

Microbiología

La besifloxacin 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 besifloxacin 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 besifloxacin, es diferente al de los aminoglucósidos, macrólidos, y antibióticos beta lactámicos. Por lo tanto, la besifloxacin puede ser activa contra patógenos que son resistentes a estos antibióticos y estos



antibióticos pueden ser activos contra patógenos resistentes a la besifloxacin. Estudios *in vitro* demostraron la resistencia cruzada entre besifloxacin y algunas fluoroquinolonas.

La resistencia *in vivo* a la besifloxacin 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 besifloxacin 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:

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

* 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

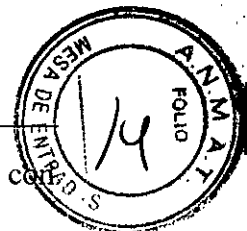
NO INYECTABLE EN EL OJO.

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 sobreinfección, suspender el uso y utilizar un tratamiento alternativo. En todos los casos donde se requiera clínicamente, el paciente deberá ser revisado con la ayuda de microscopio, por

BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.P.L.
RENATO DE GIORGI
APODERADO MUA

Dra. PATRICIA ABAD
DIRECTORA TÉCNICA
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.



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 besifloxacin.

No se ha observado actividad mutagénica *in vitro* de la besifloxacin 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 probablemente relacionadas con la inhibición de la topoisomerasa.

La besifloxacin causó aberraciones cromosómicas en células CHO *in vitro* y resultó positiva en un ensayo *in vivo* de micro núcleos en ratón en dosis orales ≥ 1500 mg/kg. La besifloxacin 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 besifloxacin 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:

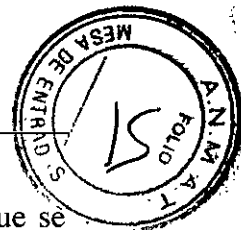
Embarazo Categoría C.

Las dosis por vía oral de besifloxacin 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.

Con esta dosis, la $C_{m\acute{a}x}$ 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. ($C_{m\acute{a}x}$ 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. Saltar 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. Inclinarse hacia atrás y con el frasco invertido, suavemente presionar para colocar una gota en el/los ojo/s afectado/s.

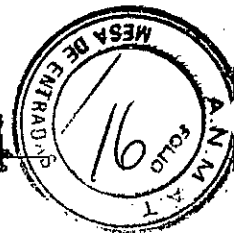
ESTUDIOS CLÍNICOS

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 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.


POR BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.P.L.
RENATO DE GIORGI
APODERADO

Mcg


Dra. PATRICIA ZAVAD
DIRECTORA TÉCNICA
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.



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 descrita 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) 4962-6666/2247

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 n° 55.415

BAUSCH AND LOMB ARGENTINA S.R.L.

Avda. Juan B. Justo 2781 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Patricia Abad, Farmacéutica

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

Ray
POR BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.P.L.
RENATO DE GICRGO
APODERADO

MCA

DMO
Dra. PATRICIA ABAD
DIRECTORA TECNICA
BAUSCH & LOMB ARGENTINA S.R.L.