ZYMAR® XD

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Solução Oftálmica Estéril

gatifloxacino 0,5%

BULA PARA O PROFISSIONAL DE SAÚDE

ZYMAR® XD

gatifloxacino 0,5%

APRESENTAÇÕES

Solução Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 3 ml ou 5 ml de solução oftálmica estéril de gatifloxacino (5 mg/ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE

COMPOSIÇÃO

Cada ml (24 gotas) contém: 5mg de gatifloxacino (0,21 mg/gota)

Veículo: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico, cloreto de sódio e água purificada. Pode conter ácido clorídrico e/ou hidróxido de sódio para ajuste do pH.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZYMAR® XD é indicado para o tratamento de conjuntivite bacteriana causada por cepas sensíveis dos seguintes microrganismos:

Bactérias Gram-positivas aeróbias:

Staphylococcus aureus,

Staphylococcus epidermidis,

*Grupo Streptococcus mitis**

*Streptococcus oralis**

Streptococcus pneumoniae

Bactérias Gram-negativas aeróbias:

Haemophilus influenzae

(*) A eficácia para estes microorganismos foi estudada em menos de 10 infecções.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em dois estudos clínicos com protocolos idênticos, multicêntricos, randomizados, duplo-cegos, nos quais pacientes com idade entre 1 e 89 anos receberam tratamento durante 5 dias, ZYMAR® XD (gatifloxacino 0,5% em solução oftálmica) foi estatisticamente e clinicamente superior ao seu veículo no 6º dia, em pacientes com conjuntivite e culturas conjuntivais positivas. Nos resultados clínicos de ambos os estudos foi demonstrado que os índices de sucesso (onde a soma da intensidade de hiperemia conjuntival e secreção conjuntival foi igual a zero) foram de 58,0% (193/333) para o grupo tratado com gatifloxacino versus 45,5% (148/325) para o grupo tratado com o veículo. Os resultados microbiológicos para os mesmos estudos clínicos demonstraram uma erradicação

estatisticamente superior dos agentes patogênicos causais de 90,4% (301/333) para o gatifloxacino versus 70,2% (228/325) para o veículo. Deve-se notar que a erradicação microbiológica nem sempre está relacionada ao resultado clínico em estudos com medicamentos antiinfecciosos.

1. Heller WH. et al. A 6 day, Phase 3, multicenter, randomized, double-masked, parallel study to compare the safety and efficacy of gatifloxacin 0,5% ophthalmic solution BID with that of vehicle in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. Study Number 198782-004. Dated June, 2008. Data on file Allergan Inc.
2. Cruz MG. et al. A 6 day, Phase 3, multicenter, randomized, double-masked, parallel study to compare the safety and efficacy of gatifloxacin 0,5% ophthalmic solution BID with that of vehicle in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. Study Number 198782-004. Dated January, 2009. Data on file Allergan Inc.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZYMAR® XD é uma solução oftálmica aquosa, isotônica, não tamponada, estéril, com conservante, límpida, de coloração amarelo pálido, osmolaridade de 260-330 mOs/kg e pH de 5,1 -5,8. Corresponde à 8-metoxi fluoroquinolona, um antiinfeccioso para uso tópico ocular de amplo espectro de atividade antiinfecciosa, sendo ativo *in vitro* contra microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos bem como microrganismos anaeróbios e atípicos. Quimicamente o gatifloxacino é denominado (±)-1-ciclopropila-6-fluoro-1,4-diidro-8-metoxi -7 -(3-metil -1- piperazinila) -4- oxo -3- ácido quinolina carboxílico sesquiidratado. Sua fórmula molecular é $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \bullet 1,5\ H_2O$ e seu peso molecular é 402,42.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

O gatifloxacino é uma 8-metoxi fluoroquinolona com um substituinte 3-metilpiperazina em C7. A atividade antibacteriana do gatifloxacino resulta da inibição da DNA girase e topoisomerase IV. A DNA girase é uma enzima essencial que é envolvida na replicação, transcrição e reparação do DNA bacteriano. A topoisomerase IV é uma enzima conhecida por desempenhar um papel importante na divisão do DNA cromossômico durante a divisão da célula bacteriana. O mecanismo de ação das fluoroquinolonas, incluindo o gatifloxacino, é diferente do mecanismo de outros antibióticos como os aminoglicosídeos, macrolídeos e tetraciclinas. Portanto, o gatifloxacino pode ser ativo contra agentes patogênicos que são resistentes a esses antibióticos e esses antibióticos podem ser ativos contra agentes patogênicos que são resistentes ao gatifloxacino. Não existe resistência cruzada entre o gatifloxacino e as classes de antibióticos mencionadas anteriormente. A resistência cruzada tem sido observada entre o gatifloxacino administrado por via sistêmica e algumas outras fluoroquinolonas.

A resistência ao gatifloxacino *in vitro* se desenvolve através de mutações de múltiplas etapas. A resistência ao gatifloxacino *in vitro* ocorre na frequência geral de $1x\ 10^{-7}$ a 10^{-10}.

Microbiologia

Foi demonstrado que o gatifloxacino é ativo contra a maior parte das cepas dos seguintes microrganismos, tanto microbiologicamente quanto clinicamente, em infecções conjuntivais, conforme descrito no item **1. Indicações**: **Gram-positivos aeróbios**: *Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis,* Grupo *Streptococcus mitis*,*

Streptococcus oralis, Streptococcus pneumoniae*. **Gram-negativos aeróbios:** *Haemophilus influenzae*. (*) A eficácia para estes microorganismos foi estudada em menos de 10 infecções.

Estão disponíveis os seguintes dados *in vitro*, mas seu significado clínico nas infecções oftálmicas é desconhecido. A segurança e a eficácia do gatifloxacino no tratamento de infecções oculares devidas aos seguintes microorganismos não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados. Os seguintes microorganismos são considerados sensíveis quando avaliados utilizando parâmetros sistêmicos. Entretanto, não foi estabelecida uma correlação entre os parâmetros sistêmicos *in vitro* e a eficácia em infecções oculares. A seguinte relação de microorganismos é fornecida apenas como guia para avaliar o potencial tratamento de infecções conjuntivais. O gatifloxacino apresenta concentrações inibitórias mínimas (CIMs) *in vitro* de 2µg/ml ou menos (parâmetro sensível sistêmico) contra a maioria (≥ 90%) das cepas dos seguintes agentes patogênicos oculares: **Gram-positivos aeróbios:** CDC *Corynebacterium* Grupo G, *Corynebacterium macginleyi, Corynebacterium pseudodiphtheriticum, Enterococcus faecalis, Staphylococcus arlettae, Staphylococcus hominis, Staphylococcus haemolyticus, Staphylococcus xylosus, Streptococcus mitis, Streptococcus parasanguinis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus salivarius, Streptococcus viridans*. **Gram-negativos aeróbios:** *Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae, Moraxella lacunata*.

Farmacocinética

O gatifloxacino em solução oftálmica na concentração a 0,3% (ZYMAR®) ou a 0,5% (ZYMAR® XD) foi administrado a um dos olhos de 6 indivíduos sadios do sexo masculino em um esquema de doses escalonadas, iniciando com uma dose única de 2 gotas, seguida de 2 gotas 4 vezes ao dia durante 7 dias, e, finalmente, 2 gotas 8 vezes ao dia durante 3 dias. Em todos os momentos de avaliação, os níveis séricos de gatifloxacino estiveram abaixo do limite inferior de quantificação (5 ng/ml) em todos os indivíduos.

Após administração de 3 gotas de gatifloxacino 0,5% em coelhos *Dutch-Belted* no Dia 1, as concentrações médias lacrimais de gatifloxacino estavam acima da CIM_{90}. Além disso, a concentração média de gatifloxacino na lágrima no Dia 2 excedeu acentuadamente a CIM_{90} durante todo o período de intervalo entre as administrações (12 horas).

Toxicologia não clínica

Carcinogênese, mutagênese e danos à fertilidade:

Não houve aumento na incidência de tumores entre camundongos B6C3F que receberam gatifloxacino na dieta durante 18 meses em doses médias de 81 mg/kg/dia para os machos e 90 mg/kg/dia para as fêmeas. Essas doses são aproximadamente 1.600 e 1.800 vezes maiores, respectivamente, do que a dose máxima recomendada para uso oftálmico em humanos, que é de 0,05 mg/kg/dia para um indivíduo de 50 kg. Não houve aumento na incidência de tumores entre ratos *Fischer* 344 que receberam gatifloxacino na dieta durante 2 anos em doses médias de 47 mg/kg/dia em machos e 139 mg/kg/dia em fêmeas (900 e 1.800 vezes maiores, respectivamente, do que a dose máxima recomendada para uso oftálmico). Foi observado nos ratos machos tratados com a dose elevada de 100 mg/kg/dia (2000 vezes maior do que a dose máxima recomendada para uso oftálmico) aumento estatisticamente significativo da incidência de leucemia linfocítica granular. Esta neoplasia é comum nesta

espécie e a incidência em machos que receberam doses elevadas apenas foi discretamente mais elevada do que a variação histórica de controle estabelecida para esta espécie.

Em testes de toxicidade genética, o gatifloxacino foi positivo em 1 de 5 cepas utilizadas nas avaliações de mutação reversa bacteriana (cepa de *Salmonella* TA102). O gatifloxacino foi positivo em uma avaliação *in vitro* da síntese de DNA não planejada em hepatócitos de ratos, mas não em leucócitos humanos. O gatifloxacino foi negativo em testes micronucleares *in vivo* em camundongos, testes citogenéticos em ratos e testes de reparação de DNA em ratos. Estes achados podem ser devidos aos efeitos inibitórios de altas concentrações de DNA topoisomerase do tipo II eucariótica.

Não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou reprodução em ratos que receberam gatifloxacino por via oral em doses até 200 mg/kg/dia (aproximadamente 4.000 vezes maior do que a dose máxima recomendada para uso oftálmico em humanos).

Farmacologia e/ou toxicologia animal:

Os antibacterianos do grupo das quinolonas apresentaram alterações ósseas ou cartilaginosas em animais imaturos após administração sistêmica. Não foram evidenciadas essas alterações após administração ocular de gatifloxacino em coelhos ou cães.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao gatifloxacino, a outras quinolonas ou a qualquer um dos demais componentes da fórmula do produto.

Este medicamento é contraindicado para menores de 1 ano de idade.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ZYMAR® XD é de uso tópico ocular. NÃO USAR POR VIA INJETÁVEL OCULAR. ZYMAR® XD não deve ser injetado por via subconjuntival, nem deve ser introduzido diretamente na câmara anterior do olho.

Potencial para reações de hipersensibilidade

Em pacientes recebendo quinolonas sistêmicas, incluindo o gatifloxacino, foram relatadas graves reações de hipersensibilidade, ocasionalmente fatais (anafiláticas), sendo que algumas ocorreram após a primeira dose. Algumas reações foram acompanhadas por colapso cardiovascular, perda de consciência, angioedema (incluindo edema de laringe, faringe ou facial), obstrução das vias aéreas, dispneia, urticária e prurido. Foram relatados casos extremamente raros de Síndrome de Steven-Johnson e reação anafilática reportados em associação com uso tópico do gatifloxacino. Se ocorrer alguma reação alérgica ao gatifloxacino, o tratamento deve ser descontinuado. As reações graves de hipersensibilidade podem requerer tratamento de urgência. A administração de oxigênio e medidas para manutenção das vias aéreas livres devem ser adotadas conforme indicação clínica.

Superinfecção com microrganismos não sensíveis decorrente de uso prolongado

Assim como para outros anti-infecciosos, o uso prolongado pode resultar em superinfecção por microrganismos não sensíveis, incluindo fungos. Se ocorrer superinfecção o uso deve ser descontinuado e deve ser instituído

tratamento alternativo. Sempre que o julgamento clínico indicar, o paciente deve ser submetido a exame com dispositivos de ampliação de imagem, tais como lâmpada de fenda, biomicroscopia e, se apropriada, coloração com fluoresceína.

Gravidez e Lactação

Gestação Categoria C (*FDA - USA*).

Efeitos teratogênicos: Em estudos realizados em ratos ou coelhos após administração oral de gatifloxacino em doses de até 50 mg/kg/dia (aproximadamente 1.000 vezes maior do que a máxima dose recomendada para uso oftálmico) não foram observados efeitos teratogênicos. Entretanto, foram observadas malformações esqueléticas/craniofaciais ou atraso na ossificação, aumento atrial e redução do peso fetal em fetos de ratas que receberam ≥ 150 mg/kg/dia (aproximadamente 3.000 vezes maior do que a máxima dose recomendada para uso oftálmico). Em um estudo perinatal/pós-natal foram observados aumento tardio da perda pós-implantação e aumento da mortalidade neonatal/perinatal, com a dose de 200 mg/kg/dia (aproximadamente 4.000 vezes maior do que a máxima dose recomendada para uso oftálmico).

Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, ZYMAR® XD deve ser utilizado durante a gravidez apenas se os potenciais benefícios para a mãe justificarem os potenciais riscos para o feto.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

O gatifloxacino é excretado pelo leite em ratos. Não se sabe se esta substância é excretada pelo leite humano. Considerando que muitas substâncias são excretadas pelo leite em humanos, recomenda-se cautela ao administrar ZYMAR® XD a mulheres durante a lactação.

Pacientes pediátricos

Foi demonstrado em estudos clínicos que ZYMAR® XD é seguro e eficaz para o tratamento de conjuntivite bacteriana em pacientes pediátricos.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças na segurança e eficácia entre pacientes idosos e pacientes adultos mais jovens.

Pacientes que utilizam lentes de contato

Os pacientes devem ser advertidos a não utilizar lentes de contato se apresentar sinais e sintomas de conjuntivite bacteriana.

Pacientes que utilizam lentes de contato gelatinosas (hidrofílicas) devem ser instruídos a remover as lentes de contato em um ou ambos os olhos, antes da instilação de ZYMAR® XD e aguardar no mínimo 15 minutos para recolocá-las. Pacientes devem ser informados de que o conservante cloreto de benzalcônio pode ser absorvido pelas lentes de contato, causando descoloração das mesmas.

Pacientes devem ser instruídos a evitar o contato do conta-gotas do frasco com os olhos ou qualquer superfície para evitar contaminação.

Interferência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Assim como qualquer tratamento tópico ocular, caso ocorra borramento da visão após a instilação, o paciente deve aguardar que a visão retorne ao normal antes de dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos com ZYMAR® XD.

ZYMAR® XD é um medicamento tópico que possui ação local. Devido à mínima concentração de gatifloxacino no sangue após a instilação ocular (≤ 5 ng/mL), não são esperadas interações sistêmicas com outras drogas.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZYMAR® XD deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 ºC e 30 ºC).

O prazo de validade é de 24 meses.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após aberto, válido por 60 dias.

ZYMAR® XD é uma solução oftálmica aquosa límpida, de coloração amarela pálida.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A solução já vem pronta para uso. Este medicamento é de uso tópico ocular. Os pacientes devem ser orientados a não encostar a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em qualquer outra superfície, para evitar a contaminação do frasco e do colírio.

Posologia recomendada:

1º dia de tratamento: Instilar 1 gota no(s) olho(s) afetado(s) a cada 2 horas durante o período de vigília, até 8 vezes ao dia.

2º ao 7º dia de tratamento: Instilar 1 gota no(s) olho(s) afetado(s) 2 a 4 vezes ao dia durante o período de vigília.

De acordo com a severidade e evolução clínica a duração do tratamento poderá ser aumentada a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas oculares relatadas mais comumente com ZYMAR® XD, foram:

Reações comuns (> 1/100 e < 1/10): piora da conjuntivite, irritação ocular, disgeusia e dor ocular.

Reações incomuns (>1/1.000 e < 1/100): irritação no local de aplicação, náusea.

Outras reações adversas relatadas após a comercialização de ZYMAR® XD, foram:

Reações do sistema imune: sinais ou sintomas de reação de hipersensibilidade, incluindo alergia ocular e dermatite alérgica.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova concentração no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal."

10. SUPERDOSE

ZYMAR® XD deve ser usado somente para uso tópico ocular. Devido à baixas concentrações sistêmicas após administração tópica ocular, é pouco provável a ocorrência de intoxicação sistêmica por overdose tópica. Caso ocorra ingestão acidental, o paciente deve ser cuidadosamente observado e deve receber tratamento sintomático e de suporte.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0159
Farm. Resp.: Elizabeth Mesquita
CRF-SP nº 14.337

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia
Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA
Av. Dr. Cardoso de Melo, 1855
Bloco 1 - 13º andar - Vila Olímpia
São Paulo - CEP 04548-005
CNPJ: 43.426.626/0001-77
Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA
Guarulhos, São Paulo
Indústria Brasileira
® Marcas Registradas de Allergan, Inc.
Licenciado por: Kyorin Pharmaceuticals Co., Ltd.

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 16/07/2015.

Papel Reciclável

© 2015 Allergan, Inc

CCDS V 3.0 - Jun 2015_V. RA01_15