

zymar®

gatifloxacino 0,3%

FORMA FARMACÊUTICA E APRESENTAÇÃO

Frasco plástico conta-gotas contendo 5 ml de solução oftálmica estéril.

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 1 ANO DE IDADE.

COMPOSIÇÃO

SOLUÇÃO OFTÁLMICA

Cada ml contém: gatifloxacino 3 mg

Veículo: cloreto de benzalcônio como conservante, edetato dissódico, ácido clorídrico/hidróxido de sódio e água purificada q.s.p.

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

- Ação esperada do medicamento: ZYMAR® (gatifloxacino) é indicado para o tratamento da conjuntivite infecciosa, causada por vários tipos de bactérias.
- Cuidados de armazenamento: o produto deve ser armazenado a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C).
- Prazo de validade: vide cartucho. Não use medicamento com prazo de validade vencido.
- Gravidez e lactação: informe o seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término. O produto deve ser utilizado com cautela por mães que amamentam.
- Cuidados de administração: Para evitar contaminação, não encoste a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer. Feche bem o frasco depois de usar.
- Interrupção do tratamento: utilize o produto durante o período de tempo recomendado, não interrompendo a aplicação sem conhecimento do seu médico.
- Reações adversas: como acontece com qualquer medicamento, podem ocorrer reações indesejáveis com a aplicação de ZYMAR® (gatifloxacino) solução oftálmica. As mais frequentes são: manifestações de secura nos olhos, irritação, inchaço das pálpebras, alterações do paladar e lacrimejamento. Avise o seu médico se aparecerem reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

- Contra-indicações e precauções: o produto é contra-indicado para pacientes que apresentem alergia a qualquer dos componentes da fórmula ou a outros anti-infecciosos da mesma categoria do gatifloxacino. Informe o seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando, antes do início, ou durante o tratamento.

NÃO USE REMÉDIOS SEM O CONHECIMENTO DE SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

Informação Técnica

Propriedades

ZYMAR® (gatifloxacino solução oftálmica) a 0,3% é uma solução oftálmica isotônica, não tamponada, estéril, límpida, de coloração amarelo pálido e osmolaridade de 260-330 mOs/lg. Corresponde à 8-metoxi fluoroquinolona, um anti-infeccioso para uso tópico ocular de amplo espectro de atividade anti-infecciosa, sendo ativo *in vitro* contra microorganismos Gram-positivos e Gram-negativos bem como microorganismos 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 $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \cdot 1,5 H_2O$ e seu peso molecular é 402,42.

Farmacocinética

O gatifloxacino em solução oftálmica a 0,3% ou 0,5% foi administrado a um dos olhos de 6 indivíduos saudáveis 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.

Microbiologia

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 antibióticos como aminoglicosídeos, macrolídeos e tetraciclina. 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 referidas classes de antibióticos. Foi observada resistência cruzada entre o gatifloxacino sistêmico e algumas outras fluoroquinolonas.

A resistência ao gatifloxacino *in vitro* se desenvolve através de um processo de mutação de múltiplas etapas. A resistência ao gatifloxacino *in vitro* ocorre com a frequência geral de 1×10^{-7} a 10^{-10} .

Foi demonstrado que o gatifloxacino é ativo contra a maior parte das cepas dos seguintes microorganismos tanto *in vitro* quanto clinicamente em infecções conjuntivais. (ver **Indicações**).

Gram-positivos aeróbios: *Corynebacterium propinquum**, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis**, *Streptococcus pneumoniae*.

Gram-negativos aeróbios: *Haemophilus influenzae*.

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

A segurança e a eficácia de ZYMAR® (gatifloxacino) no tratamento de infecções oculares devidas aos seguintes microorganismos não foram estabelecidas em estudos clínicos adequados e bem controlados. O gatifloxacino se mostrou ativo *in vitro* contra a maioria das cepas desses microorganismos, mas o significado clínico em infecções oculares é desconhecido.

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: *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans* (grupo), *Streptococcus Grupos C, F, G*.

Gram-negativos aeróbios: *Acinetobacter lwoffii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koseri*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Serratia marcescens*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*

Microorganismos anaeróbios: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*.

Outros microorganismos: *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium marinum*, *Mycobacterium fortuitum*, *Mycoplasma pneumoniae*.

Farmacologia animal e *in vitro*:

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

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 2.000 vezes maiores do que a dose máxima recomendada para uso oftálmico em humanos, que é de 0,04 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 (1.000 e 3.000 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 (2.000 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, 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 4.500 vezes maior do que a dose máxima recomendada para uso oftálmico em humanos).

Indicações

ZYMAR® (gatifloxacino) solução oftálmica é indicado para o tratamento de conjuntivites bacterianas causadas por certos sensíveis dos seguintes microorganismos:

Bactérias Gram-positivas aeróbias: *Corynebacterium propinquum**, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis**, *Streptococcus pneumoniae*.

Bactérias Gram-negativas aeróbias: *Haemophilus influenzae*

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

Contra-indicações

ZYMAR® (gatifloxacino) solução oftálmica é contra-indicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao gatifloxacino, a outras quinolonas ou a qualquer dos demais componentes do produto.

Precauções e Advertências

Advertências:

ZYMAR® (gatifloxacino) solução oftálmica **não é de uso injetável**. A solução não deve ser injetada por via subconjuntival, nem deve ser introduzida diretamente na câmara anterior do olho.

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, dispnéia, urticária e prurido. 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.

Precauções:

Gerais: assim como para outros anti-infecciosos, o uso prolongado pode resultar em superinfecção por microorganismos 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.

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

Os pacientes devem ser informados que ocorreram reações de hipersensibilidade mesmo após uma única dose, e que devem interromper o tratamento imediatamente e contatar o seu médico ao primeiro sinal de erupção cutânea

ou de reações alérgicas.

Gravidez e Lactação

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 (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 (4.500 vezes maior do que a máxima

dose recomendada para uso oftálmico).

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

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® (gatifloxacino) solução oftálmica a mulheres durante a lactação.

Uso Pediátrico

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia do gatifloxacino em crianças com idade inferior a 12 meses.

Interações Medicamentosas

Não foram realizados estudos específicos com ZYMAR® (gatifloxacino) solução oftálmica. Entretanto, a administração sistêmica de algumas quinolonas produziu aumento das concentrações plasmáticas de teofilina, interferiu com o metabolismo da cafeína e aumentou os efeitos do anticoagulante oral varfarina e seus derivados, e foi associada com aumentos transitórios da creatinina sérica em pacientes tratados concomitantemente com ciclosporina sistêmica.

Reações Adversas

Uso oftálmico: As reações adversas mais comumente relatadas com o uso de ZYMAR® (gatifloxacino) solução oftálmica foram irritação conjuntival, lacrimejamento aumentado, ceratite e conjuntivite papilar. Esses eventos ocorreram em aproximadamente 5-10% dos pacientes. Outras reações relatadas que ocorreram em aproximadamente 1 a 4% da população dos estudos foram: quemose, hemorragia conjuntival, olho seco, secreção ocular, irritação ocular, dor ocular, edema palpebral, cefaléia, vermelhidão ocular, diminuição da acuidade visual e alterações do paladar.

Posologia e Modo de Usar

1º e 2º 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.

3º ao 7º dia de tratamento: Instilar 1 gota no(s) olho(s) afetado(s) até 4 vezes ao dia durante o período de vigília.

Superdosagem

É pouco provável a ocorrência de superdosagem de ZYMAR® (gatifloxacino) já que um frasco de 5 ml de ZYMAR® colírio contém uma quantidade de gatifloxacino significativamente menor que a dose diária indicada para o gatifloxacino administrado por via oral.

Pacientes Idosos

Em geral não foram observadas diferenças na eficácia e segurança do uso entre pacientes idosos e mais jovens. N° de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide cartucho.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0159

Farm. Resp.: Dra. Flávia Regina Pegorer

CRF-SP nº 18.150



ALLERGAN

Qualidade e Tradição a Serviço da Oftalmologia

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA
Av. Guarulhos, 3.272 - CEP 07030-000 Guarulhos - SP
CNPJ 43.426.626/0009-24

Indústria Brasileira - ® Marca Registrada

Texto adaptado à portaria 110/97

Serviço de Atendimento ao Consumidor

0800-144077

Discagem Direta Gratuita

71771BR12C - Laetus: 272