

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZYMAR XD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%**

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL**

ZYMAR XD solución oftálmica 0,5%  
Gatifloxacino

**1 INDICACIONES Y USO**

ZYMAR XD (solución oftálmica de gatifloxacino al 0,5%) está indicado para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana causada por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos:

Bacterias Gram Positivas Aerobias:

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

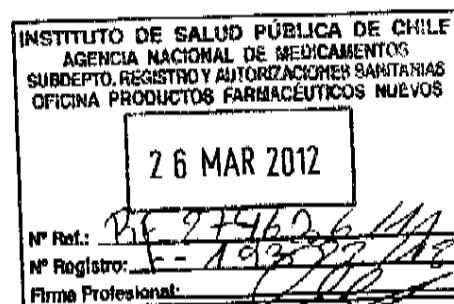
*Streptococcus mitis group\**

*Streptococcus oralis\**

*Streptococcus pneumoniae*

Bacterias Gram Negativas Aerobias:

*Haemophilus influenzae*



\*La eficacia contra este microorganismo fue estudiada en menos de 10 infecciones.

**2 POSOLOGIA Y ADMINISTRACION**

Pacientes a partir de 1 año de edad: Instilar una gota en cada ojo afectado cada dos horas en el periodo de vigilia, hasta 8 veces en el Día 1. Instilar una gota en cada ojo afectado dos a cuatro veces en el periodo de vigilia, en los días 2 al 7.

**3 FORMA FARMACEUTICA Y CONCENTRACION**

Frasco con solución oftálmica estéril al 0,5% para uso tópico.

**4 CONTRAINDICACIONES**

ZYMAR XD está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a gatifloxacino, a otras quinolonas o a cualquiera de los componentes de este medicamento.

**5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**5.1 Uso tópico oftálmico exclusivamente**

La solución de ZYMAR XD no debe aplicarse directamente en la cámara anterior del ojo.

**5.2 Crecimiento de Microorganismos Resistentes por Uso Prolongado**

Así como sucede con otros antiinfecciosos, el uso prolongado de ZYMAR XD (solución oftálmica de gatifloxacino 0,5%) puede producir superinfección por microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Si aparece superinfección, interrumpa el uso e inicie un tratamiento alternativo. Siempre que el juicio clínico lo indique, se debe examinar al paciente con dispositivos de ampliación de imágenes tales como biomicroscopía de lámpara de hendidura y, si es apropiado, tinción con fluoresceína.

**5.3 Evitar el Uso de Lentes de Contacto**

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZYMAR XD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%**

Los pacientes deben ser advertidos para no usar lentes de contacto si tienen signos y síntomas de conjuntivitis bacteriana o durante el periodo de tratamiento con ZYMAR XD. (consultar INFORMACIÓN Y ORIENTACIÓN AL PACIENTE, 17.2).

**6 REACCIONES ADVERSAS**

**6.1 Experiencia de Estudios Clínicos**

Considerando que los estudios clínicos se realizan en condiciones muy variables, los índices de reacciones adversas de un fármaco no se pueden comparar directamente con los de otro fármaco en estudios clínicos diferentes y pueden no reflejar los índices observados en la práctica.

En estudios clínicos con ZYMAR XD, las reacciones adversas observadas más frecuentemente en  $\geq 1\%$  de pacientes en la población estudiada con gatifloxacino (n=717) fueron: agravamiento de la conjuntivitis, irritación ocular, disgeusia y dolor ocular.

Otros eventos adversos informados con otras fórmulas de solución oftálmica de gatifloxacino incluyen quemosis, hemorragia conjuntival, ojo seco, secreción ocular, edema palpebral, cefalea, aumento de lagrimeo, queratitis, conjuntivitis papilar y reducción de la agudeza visual.

**7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

No se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas con ZYMAR XD solución oftálmica.

**8 USO EN POBLACIONES ESPECIFICAS**

**8.1 Embarazo**

Categoría de Embarazo C

Efectos teratogénicos: No se observaron efectos teratogénicos en estudios realizados en ratas o conejos después de la administración oral de gatifloxacino en dosis de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 1000 veces superior a la dosis máxima recomendada para uso oftálmico). No obstante, se observaron deformaciones esqueléticas/craneofaciales o atraso en la osificación, aumento atrial y reducción del peso fetal en fetos de ratas que recibieron  $\geq 150$  mg/kg/día (aproximadamente 3.000 veces superior a la dosis máxima recomendada para uso oftálmico). En un estudio perinatal/postnatal se observó un aumento tardío de la pérdida post-implantación y de la mortalidad neonatal/perinatal con dosis de 200 mg/kg/día (aproximadamente 4.000 veces superior a la dosis máxima recomendada para uso oftálmico)

Considerando que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, ZYMAR XD solución oftálmica puede ser usado durante el embarazo solamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

**8.3 Lactancia Materna**

El gatifloxacino es excretado en la leche materna de ratas. No se sabe si este fármaco es excretado en la leche humana. Considerando que muchos fármacos se excretan en la leche humana, se recomienda cautela al administrar ZYMAR XD a mujeres durante la lactancia.

**8.4 Uso Pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZYMAR XD en niños menores de un año de edad. Se ha demostrado en ensayos clínicos que ZYMAR XD es seguro y eficaz para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana en pacientes pediátricos a partir de un año de edad (consultar ESTUDIOS CLÍNICOS, 14).

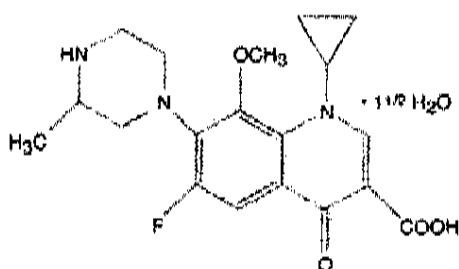
## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ZYMAR XD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%

### 8.5 Uso Geriátrico

No se han observado diferencias generales de seguridad y eficacia entre los pacientes mayores de edad y los jóvenes.

### 11 DESCRIPCIÓN

ZYMAR XD solución oftálmica estéril es un antiinfeccioso de 8-metoxifluoroquinolona para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana. Químicamente, se denomina ácido ( $\pm$ )-1-Ciclopropil-6-fluoro-1,4-dihidro-8-metoxi-7-(3-metil-1-piperazinil)-4-oxo-3-quinolinacarboxílico, sesquihidratado. Su fórmula molecular es  $C_{19}H_{22}FN_3O_4 \cdot 1\frac{1}{2}H_2O$ , y su peso molecular es 402,42. Su estructura química es:



ZYMAR XD es una solución acuosa estéril con conservante, límpida, de color amarillo claro, con osmolalidad de 260-330 mOsm/kg y pH de 5,1 a 5,7.

ZYMAR XD contiene Activo: gatifloxacino al 0,5% (5 mg/mL); Excipientes: cloruro de benzalconio al 0,005%, edetato disódico, agua purificada y cloruro de sodio. Puede contener ácido clorhídrico y/o hidróxido de sodio para ajuste del pH.

### 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 12.1 Mecanismo de Acción

El gatifloxacino es una fluoroquinolona antibacteriana (consultar FARMACOLOGÍA CLÍNICA, 12.4).

#### 12.3 Farmacocinética

Gatifloxacino en solución oftálmica al 0,3% o al 0,5% fue administrado en uno de los ojos de 6 individuos sanos de sexo masculino en un esquema de dosis escalonadas, partiendo con una dosis única de 2 gotas, seguida de 2 gotas 4 veces por día durante 7 días y, por último, 2 gotas 8 veces por día durante 3 días. En todos los intervalos de tiempo, los niveles séricos de gatifloxacino estuvieron abajo del límite inferior de cuantificación (5 ng/mL) en todos los individuos.

#### 12.4 Microbiología

El gatifloxacino es una 8-metoxi fluoroquinolona con un sustituto 3-metilpiperazina en C7. La actividad antibacteriana del gatifloxacino resulta de la inhibición de la girasa de DNA y topoisomerasa IV. La girasa de ADN es una enzima esencial que está involucrada en la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano. La topoisomerasa IV es una enzima conocida por cumplir un rol importante en la división del ADN cromosómico durante la división de la célula bacteriana. El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas, incluyendo el gatifloxacino, es diferente del de los antibióticos aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas. Por lo tanto, el gatifloxacino puede ser activo contra agentes patógenos resistentes a esos antibióticos, así como esos antibióticos pueden ser activos contra agentes patógenos resistentes al gatifloxacino. No hay resistencia cruzada entre el gatifloxacino y las clases de antibióticos mencionadas anteriormente. Se ha observado resistencia cruzada entre el gatifloxacino administrado por vía sistémica y otras fluoroquinolonas.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

**Página 3 de 5**

**Ref.:RF274636/11**

**Reg.ISP N°:F-19322/12**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZYMAR XD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%**

La resistencia al gatifloxacino *in vitro* se desarrolla a través de un proceso de mutación de múltiples etapas. La resistencia al gatifloxacino *in vitro* sucede con una frecuencia general de  $1 \times 10^{-7}$  a  $10^{-10}$ .

El gatifloxacino se ha mostrado microbiológicamente y clínicamente activo contra la mayoría de los siguientes microorganismos aislados en infecciones conjuntivales, como se describe en la Sección 1 ...

**INDICACIONES Y USO.**

**Bacterias Gram-Positivas Aerobias:**

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus epidermidis*

*Streptococcus mitis group\**

*Streptococcus oralis\**

*Streptococcus pneumoniae*

**Bacterias Gram-Negativas Aerobias:**

*Haemophilus influenzae*

\*La eficacia contra este microorganismo fue estudiada en menos de 10 infecciones.

**13 TOXICOLOGIA NO CLINICA**

**13.1 Carcinogénesis, Mutagénesis y Daños a la Fertilidad**

No hubo aumento de neoplasmos en ratones B6C3F1 que recibieron gatifloxacino en la dieta durante 18 meses en dosis promedio de 81 mg/kg/día en machos y 90 mg/kg/día en hembras. Esas dosis son, respectivamente, alrededor de 1600 y 1800 veces superiores a la dosis máxima de 0,05 mg/kg/día recomendada para uso oftálmico en un humano de 50 kg.

No hubo aumento de neoplasmos en ratas Fischer 344 que recibieron gatifloxacino en la dieta durante 2 meses en dosis promedio de 47 mg/kg/día en machos y 139 mg/kg/día en hembras (900 y 2800 veces superiores, respectivamente, a la dosis máxima recomendada para uso oftálmico). Se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de leucemia de linfocitos granulares grandes (LGG) en machos tratados con una dosis alta, aproximadamente 2000 veces superior a la dosis máxima recomendada para uso oftálmico. Las ratas Fischer 344 tienen una alta tasa espontánea de leucemia LGG y la incidencia de dosis altas en machos solo superó ligeramente el intervalo de control histórico establecido para esta cepa.

En pruebas de toxicidad genética, el gatifloxacino fue positivo en 1 de 5 cepas usadas en ensayos de mutación inversa en bacterias: Cepa de salmonella TA102. El gatifloxacino fue positivo en ensayos *in vitro* de mutación celular y aberración cromosómica en mamíferos. El gatifloxacino fue positivo en una síntesis de ADN no programada *in vitro* en hepatocitos de ratones, pero no en leucocitos humanos. El gatifloxacino fue negativo en pruebas micronucleares *in vivo* en ratones, pruebas citogenéticas en ratas y pruebas de reparación de ADN en ratas. Estos hallazgos se pueden deber a los efectos inhibitorios de altas concentraciones de topoisomerasa de ADN tipo II eucariótica.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ZYMAR XD SOLUCIÓN OFTÁLMICA 0,5%**

No hubo efectos adversos en la fertilidad o reproducción en ratas que recibieron gatifloxacino por vía oral en dosis de hasta 200 mg/kg/día (aproximadamente 4000 veces superior a la dosis máxima recomendada para uso oftálmico de ZYMAR XD).

**14 ESTUDIOS CLINICOS**

En dos estudios clínicos multicéntricos, aleatorios, doble ciego, donde pacientes con edades entre 1 y 89 años se trataron durante 5 días, ZYMAR XD fue clínicamente superior a su vehículo al 6º día en pacientes con conjuntivitis y culturas conjuntivales positivas. Los resultados clínicos de los estudios demostraron éxito clínico (resolución de la hiperemia conjuntival y secreción conjuntival) de 58,0% (193/333) en los grupos tratados con gatifloxacino, comparado a 45,5% (148/325) en los grupos tratados con vehículo. Los resultados microbiológicos de esos estudios demostraron una tasa de erradicación estadísticamente superior de los agentes patógenos causales de 90,4% (301/333) con gatifloxacino comparado a 70,2% (228/325) con vehículo. Nótese que la erradicación microbiológica no siempre está relacionada al resultado clínico en estudios con medicamentos antiinfecciosos.

**16 PRESENTACION, ALMACENAMIENTO Y MANEJO**

Frasco de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno, que contiene X mL de solución oftálmica estéril de Zymar XD.

Almacenar a no más de 30°C

No congelar.

**17 INFORMACION DE ORIENTACION AL PACIENTE****17.1 Evitar la contaminación del producto**

Los pacientes deben ser orientados a evitar contaminar la punta del frasco por contacto con los ojos, dedos u otros materiales.

**17.2 Evitar el Uso de Lentes de Contacto**

Los pacientes deben ser advertidos para no usar lentes de contacto si presentan signos o síntomas de conjuntivitis bacteriana.

**FOLLETO DE INFORMACION  
AL PROFESIONAL**

8 2 2  
2 2 2