ZYPRED®

ALLERGAN PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

Suspensão Oftálmica Estéril

gatifloxacino (0,3%)
acetato de prednisolona (1%)

BULA PARA O PROFISSIONAL DA SAÚDE

Allergan

ZYPRED®
gatifloxacino 0,3%
acetato de
prednisolona 1%

APRESENTAÇÕES

Suspensão Oftálmica Estéril

Frasco plástico conta-gotas contendo 3 ml ou 6 ml de suspensão oftálmica estéril de gatifloxacino (3mg/ml) e acetato de prednisolona (10 mg/ml).

VIA DE ADMINISTRAÇÃO TÓPICA OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada ml (22 gotas) contém: 3 mg de gatifloxacino (0,12 mg/ gota) e 10 mg (0,41 mg/ gota) de acetato de prednisolona.

Veículo: cloreto de benzalcônio como conservante, ácido clorídrico, fosfato de sódio dibásico diidratato, fostato de potássio monobásico, edetato dissódico, hipromelose, ácido clorídrico e hidróxido de sódio para ajuste de pH e água purificada q.s.p.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ZYPRED® é indicado para o tratamento e prevenção das infecções e inflamações oculares em pacientes submetidos a cirurgias oculares.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Foi realizado um estudo aberto, comparativo, prospectivo, longitudinal, para avaliar a eficácia e segurança da combinação fixa de gatifloxacino a 0,3% + acetato de prednisolona a 1,0%, em comparação com a aplicação da combinação de duas soluções oftálmicas apresentadas em separado, contendo ciprofloxacino a 0,3% e prednisolona a 0,5%, em pacientes diabéticos aparentemente estáveis, submetidos a vitrectomia. Ao terminar o estudo, o uso da combinação fixa de gatifloxacino +

prednisolona (Grupo A) permitiu uma redução do crescimento de bactérias em 27,3% em comparação com 22,7% permitido pelo uso do ciprofloxacino + prednisolona (Grupo B). [1]

Os resultados mostraram os seguintes graus de inflamação: - No grupo A, na avaliação inicial, a inflamação em 28% dos pacientes estava ausente, em 66% era leve e em 6% moderada; ao final do estudo, na semana 4, nenhum caso apresentava inflamação. - No grupo B, na avaliação inicial, a inflamação em 45% estava ausente, em 50% era leve e em 5% moderada; ao final do estudo, na semana 4, 5% continuava com inflamação. Os resultados obtidos neste estudo comprovam que a combinação fixa do gatifloxacino a 0,3% + acetato de prednisolona a 1,0 % é mais eficaz do que a combinação do ciprofloxacino + prednisolona para controlar a inflamação e para evitar a presença de infecção no pós-operatório de pacientes diabéticos submetidos a vitrectomia.

Em outro estudo, duplo-mascarado, randomizado, de grupos paralelos, a associação de gatifloxacino 0,3% com acetato de prednisolona 1,0% suspensão oftálmica foi comparada com a administração isolada de gatifloxacino 0,3% e acetato de prednisolona 1,0% na prevenção de infecção e inflamação ocular pós-cirúrgica. Após o período de tratamento, 15±2 dias, não foi encontrada diferença estatisticamente significante entre os grupos na avaliação da variável de eficácia principal [percentual de olhos com escore zero de infecção/inflamação ocular pós-cirúrgica] e secundária [verificação da correção da acuidade visual]. É possível afirmar que o objetivo principal deste estudo foi alcançado quando se observou que ambos os grupos foram capazes de prevenir em 100% a ocorrência de inflamação e infecção pós-cirúrgica. [2] Os estudos de avaliação do potencial mutagênico da prednisolona foram negativos.

1. Hernández-López A, Verdiguel-sotelo K. Eficacia y seguridad de la combinación fija de gatifloxacino al 0,3% + acetato de prednisolona al 1,0% versus la aplicación en combo de ciprofloxacino al 0,3% y prednisolona al 0,5% en pacientes con retinopatia diabética sometidos a vitrectomía. Data on file Allergan S.A. de C. V. [Mexico] 2009.

2. Mattos Jr. RB, Muccioli C., Campos M., Malta JBNS., Júnior J B B, Gerade RA, Líbera RD, Siqueira AC P, Salame AL A. Estudo duplo mascarado, randomizado, de grupos paralelos, para avaliação de não inferioridade da associação de Gatifloxacino 0,3% com Acetato de Prednisolona 1,0% colírio comparada com a administração isolada de Gatifloxacino 0,3% e Acetato de Prednisolona 1,0% na prevenção de infecção e inflamação ocular pós-cirúrgica. Relatório de Estudo. Protocolo 9890X-001. Data Agosto 2009. Data on File Allergan Produtos Farmacêuticos [Brasil].

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZYPRED® é uma suspensão oftálmica isotônica, não tamponada, estéril, opaca e de coloração esbranquiçada. Um dos componentes da associação é o gatifloxacino, que corresponde à 8-metoxi fluoroquinolona, um antiinfeccioso para uso tópico ocular de amplo espectro de atividade antiinfecciosa. 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.

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

Gram-positivos aeróbios: *Corybacterium 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 do 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 meningitides, 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.*

O outro componente da fórmula do produto ZYPRED® é o acetato de prednisolona, ou 21-acetato de

11 β, 17, 21-triidroxipregna-1,4 dieno- 3,20 diona, substância que suprime a resposta inflamatória em relação a uma variedade de agentes que retardam o processo de cicatrização. A prednisolona é um glicocorticoide sintético, que apresenta 3 a 5 vezes a potência antiinflamatória da hidrocortisona. Os glicocorticoides inibem o edema, a deposição da fibrina, a dilatação capilar e a migração fagocítica da resposta inflamatória aguda, bem como a proliferação capilar, depósito de colágeno e formação de cicatriz. A prednisolona previne ou suprime a resposta inflamatória ao estímulo provocado pelos agentes infecciosos nos tecidos oculares.

Farmacocinética

O gatifloxacino em solução oftálmica a 0,3% ou 0,5% 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.

Os corticosteroides de modo geral, entre os quais está a prednisolona, são rapidamente absorvidos tanto após administração oral, quanto injetável ou tópica, incluindo a aplicação ocular, e se distribuem aos tecidos oculares, podendo ocorrer passagem de seus componentes para a corrente sangüínea. A maioria dos corticosteroides na circulação se liga intensamente às proteínas plasmáticas, principalmente às globulinas. Os corticosteroides são metabolizados no fígado mas também em outros tecidos. A prednisolona é excretada pelos rins, sob a forma de metabólitos livres ou conjugados.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ZYPRED® é contraindicado em pacientes com história de hipersensibilidade ao gatifloxacino, a outras quinolonas ou a qualquer dos demais componentes do produto, e também em infecções oculares purulentas agudas e infecções micobacterianas dos olhos, e muitas outras doenças virais da córnea e conjuntiva, incluindo superficial (ou epitelial) herpes simplex superficial aguda (ceratite dendrítica), vaccinia, varicela. Tuberculose ocular e doenças fúngicas do olho.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

ZYPRED® é de uso tópico ocular.

Foi relatada a formação de catarata subcapsular posterior após o uso prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos. O uso de esteroides após a cirurgia de catarata pode atrasar a cicatrização ocular. Os pacientes com história de ceratite por herpes simplex devem ser tratados com precaução. Nas doenças que causam afinamento de córnea podem ocorrer perfurações com o uso de esteroides tópicos.

Em infecções oculares purulentas, o uso de esteroide tópico pode mascarar ou aumentar a infecção existente.

O uso de esteroides intraoculares pode prolongar o curso e exacerbar a gravidade de muitas infecções virais no organismo (incluindo herpes simples). O uso de corticosteroide no tratamento de pacientes com histórico de herpes simplex requer precaução e deve ser acompanhado de freqüentes exames com microscópio com lâmpada de fenda.

Como tem sido relatado o aparecimento de infecções fúngicas com o uso prolongado de esteroides tópicos, deve-se suspeitar de invasões fúngicas em qualquer ulceração da córnea, quando o esteroide foi usado ou está em uso. Deve-se realizar cultura fúngica quando apropriado. O uso prolongado de corticosteroides tópicos pode provocar o aumento da pressão intraocular em certos pacientes, resultando em glaucoma podendo ocasionar dano ao nervo óptico, diminuição da acuidade visual e falhas no campo visual. Esteroides devem ser administrados com cautela na presença do glaucoma. É aconselhável a monitorização freqüente da pressão intra-ocular.

O uso prolongado de ZYPRED® pode suprimir a resposta imune do paciente e, assim, aumentar o risco de infecções secundárias. Assim como para outros antiinfecciosos, o uso prolongado do gatifloxacino 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 informados que pode ocorrer reações de hipersensibilidade (anafilático) mesmo após uma única dose, com uso de quinolonas sistêmicas, e que devem interromper o tratamento imediatamente e contatar o seu médico ao primeiro sinal de erupção cutânea ou de reações alérgicas. Algumas reações foram seguidas por colapso cardiovascular, perda da consciência, angioedema (incluindo faringe, laringe e edema facial), obstrução das veias, dispneia, urticária e prurido. Suspensão oftálmica contendo corticosteroides não devem ser utilizados por mais de 10 dias, exceto sob a supervisão médica e monitoramento da pressão intraocular.

A possibilidade de supressão adrenal deve ser considerada com uso prolongado de esteroides tópicos em altas doses, particularmente em lactentes e crianças

Foram notificados casos muito raros de Síndrome de Steven-Johnson relatados em associação com o uso de gatifloxacino tópica. Se ocorrer uma reação alérgica, interromper a uso do medicamento e contatar o seu médico. Reações de hipersensibilidade aguda graves podem necessitar de tratamento de emergência imediata.

Distúrbios visuais podem ocorrer sob uso sistêmico ou tópico de corticosteroides. Se o paciente apresentar sintomas como visão borrada ou outros distúrbios visuais, considere avaliar possíveis

causas que podem incluir catarata, glaucoma ou doenças raras, como corioretinopatia central serosa (CSCR) que podem ser reportadas após o uso de corticosteroides sistêmico e tópico.

Gestação e Lactação

Categoria de risco na gravidez: C

Não foram observados 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 realizados estudos controlados com a prednisolona em gestantes. No entanto, os estudos experimentais mostraram que os corticoides, em geral, apresentam ação teratogênica em camundongos, tendo ocorrido aumento da incidência de fenda palatina nos animais tratados com aplicação tópica ocular repetida de corticosteroides. Considerando que não foram realizados estudos controlados em mulheres durante a gestação, ZYPRED® (gatifloxacino e prednisolona) 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, mas não se sabe se esta substância é excretada pelo leite humano. Não se sabe se a aplicação tópica ocular de corticosteroides resulta em absorção sistêmica de quantidades suficientes para serem detectadas no leite humano. Portanto, não é recomendado administrar ZYPRED® em mulheres durante a lactação.

Pacientes idosos

Não foram observadas diferenças de eficácia e segurança entre pacientes idosos e de outras faixas etárias, de modo que não há recomendações especiais quanto ao uso em idosos.

Pacientes pediátricos

A segurança e eficácia de ZYPRED® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

Pacientes diabéticos

Foi realizado um estudo aberto, comparativo, prospectivo, longitudinal, para avaliar a eficácia e segurança da combinação fixa de gatifloxacino a 0,3% + acetato de prednisolona a 1,0% em pacientes diabéticos. Ao terminar o estudo, o uso da combinação fixa de gatifloxacino + prednisolona permitiu uma redução do crescimento de bactérias em 27,3% em comparação com 22,7% permitido pelo uso do ciprofloxacino + prednisolona. [1]

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas

ZYPRED® pode causar borramento transitório da visão, que pode alterar a habilidade de dirigir ou operar máquinas. O paciente deve aguardar até que sua visão normalize antes de dirigir ou operar máquinas.

Pacientes que utilizam lentes de contato

ZYPRED® não deve ser aplicado durante o uso de lentes de contato gelatinosas ou hidrofílicas, pois o cloreto de benzalcônio presente na fórmula pode ser absorvido pelas lentes, descolorindo-as. Esses pacientes devem ser instruídos a retirar as lentes antes da aplicação do colírio e aguardar pelo menos quinze minutos para recolocá-las após a administração de ZYPRED®. Os pacientes devem ser informados para não utilizarem lentes de contato se tiverem sinais ou sintomas de conjuntivite bacteriana.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos específicos de interações medicamentosas com ZYPRED®. ZYPRED® é uma droga tópica com efeitos predominantemente local. Devido às concentrações sanguíneas mínimas de gatifloxacino após administração ocular (≤5 ng / mL), não há interações medicamentosas sistêmicos. 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. Em relação a prednisolona, embora espera-se que a exposição sistêmica com administração tópica oftálmica de corticosteroide seja baixa, tratamentos concomitantes com inibidores de CYP3A4 podem aumentar o risco de efeitos adversos sistêmicos relacionados ao corticosteroide.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

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

Manter o frasco na posição vertical.

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 30 dias.

ZYPRED® é uma suspensão esbranquiçada.

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 suspensão já vem pronta para uso. Agite o frasco antes de usar. Este medicamento é de uso tópico ocular. Não encoste a ponta do frasco nos olhos, nos dedos e nem em outra superfície qualquer, para evitar a contaminação do frasco e do colírio. A utilização do mesmo frasco por mais de uma pessoa pode espalhar a infecção.

A dose usual para o tratamento das infecções oculares é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), quatro vezes ao dia por até 7 dias.

A dose usual para a prevenção e tratamento de infecção e inflamação no uso pós-cirúrgico ocular é de 1 gota aplicada no(s) olho(s) afetado(s), quatro vezes ao dia por até 15 dias.

Entretanto, devido a diferenças de infecções o tempo de tratamento poderá ser modificado a critério médico.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas oculares relatadas mais comumente com ZYPRED® (gatifloxacino e prednisolona), por ordem de frequência foram:

Reação muito comum (>10%): ardor, irritação ocular, prurido e dor ocular.

Reação comum (>1% e ≤10%): embaçamento / visão turva, desconforto ocular, lacrimejamento, sensação de corpo estranho, olho seco, cefaleia, irritação conjuntival.

Reações adversas adicionais que foram relatadas na experiência clínica com o componente gatifloxacino são: Conjuntivite papilar (conjuntivite não infecciosa), edema da pálpebra, ceratite puntacta, alteração do paladar (disgeusia), diminuição da acuidade visual. 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, vermelhidão ocular, diminuição da acuidade visual e alterações do paladar.

Durante os estudos clínicos realizados com ZYPRED® nenhum sujeito de pesquisa abandou o tratamento em decorrência das reações adversas apresentadas.

Outras reações foram observadas após a comercialização no uso individual das substâncias:

Gatifloxacino: blefaritis, hiperemia conjuntival/ ocular, inchaço do olho (incluindo edema da córnea e conjuntiva), náusea, hipersensibilidade, reações anafiláticas, angioedema (faringe, edema facial ou oral), dispneia, prurido generalizado, erupção cutânea e urticária.

Prednisolona: ardor intenso, prurido intenso, inchaço ou vermelhidão das pálpebras, urticária, catarata subcapsular, perfuração ocular (córnea ou escleral), aumento da pressão intraocular, midríase, infecção ocular (incluindo , bacteriana, fúngica e viral)

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova associação 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. Neste caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

É pouco provável a ocorrência de superdose com o uso de ZYPRED® (gatifloxacino e prednisolona) já que um frasco de 6 ml de ZYPRED® suspensão oftálmica contém uma quantidade de gatifloxacino e de prednisolona significativamente menor que a dose diária indicada, respectivamente, para o gatifloxacino e prednisolona administrados por via oral. Se for ingerido acidentalmente ou intencionalmente, indica-se a ingestão abundante de líquido para diluir e deve-se realizar tratamento de suporte e sintomático.

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

Reg. ANVISA/MS - 1.0147.0175

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

Fabricado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Guarulhos, São Paulo

Indústria Brasileira

Registrado por: Allergan Produtos Farmacêuticos LTDA

Av. Eng. Luís Carlos Berrini, 105

Torre 3 - 18º andar - Cidade Monções

São Paulo - CEP 04571-900

CNPJ: 43.426.626/0001-77

© 2018 Allergan. Todos os direitos reservados.

Todas as marcas registradas são de propriedade de seus respectivos donos.

Serviço de Atendimento ao Consumidor:

0800-14-4077 - Discagem Direta Gratuita

Papel Reciclável

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/03/2018.

CCDS V 2.0 – Nov 2017_V. RA04_18