

ZYPRED
Suspensión Oftálmica

ALLERGAN

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL

NOMBRE DEL PRODUCTO

ZYPRED Suspensión oftálmica
Gatifloxacino 0,3% y acetato de prednisolona 1%

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL de ZYPRED contiene Gatifloxacino 3 mg y acetato de prednisolona ~~10~~ mg.
Excipientes: cloruro de benzalconio 0,005%, fosfato de sodio dibásico dihidratado, fosfato de potasio monobásico, edetato disódico, hipromelosa, hidróxido de sodio y/o ácido clorhídrico para ajustar pH y agua purificada.

FORMA FARMACÉUTICA Y PRESENTACIÓN

Frasco gotario de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno que contiene 6 ml de solución estéril de ZYPRED

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZYPRED es una solución oftálmica isotónica, no tamponada, estéril, opaca y de color blanquecino. Uno de los componentes de la asociación es el gatifloxacino que corresponde a 8-metoxi fluoroquinolona, antiinfeccioso para uso tópico ocular con actividad antiinfecciosa de amplio espectro. 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 ADN y topoisomerasa IV. La ADN girasa es una enzima esencial que está asociada a 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 mecanismo de otros antibióticos como los aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas. Por lo tanto, el gatifloxacino puede ser activo contra agentes patógenos resistentes a esos antibióticos y esos antibióticos pueden ser activos contra agentes patógenos resistentes al gatifloxacino.

Se demostró que en infecciones conjuntivales el gatifloxacino es activo, tanto *in vitro* como clínicamente, contra la mayor parte de las cepas de los siguientes microorganismos.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">13 DIC 2011</div>	
N° Ref.:	14100/09
N° Registro:	F-19136/11
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF.: 14100/09

Reg. ISP N° F-19136/11

ZYPRED
Suspensión Oftálmica

ALLERGAN

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

Gram negativos aerobios: *Haemophilus influenzae*.

(*) La eficacia frente estos microorganismos se estudió en menos de 10 infecciones.

La seguridad y eficacia del gatifloxacino en el tratamiento de infecciones oculares debidas a los siguientes microorganismos no fueron establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados. El gatifloxacino se mostró activo *in vitro* contra la mayoría de las cepas de esos microorganismos, pero el significado clínico en infecciones oculares es desconocido.

Los siguientes microorganismos se consideran sensibles cuando se evalúan usando parámetros sistémicos. Sin embargo, no se estableció una correlación entre los parámetros sistémicos *in vitro* y la eficacia en infecciones oculares. La siguiente relación de microorganismos es solo una guía para evaluar el tratamiento potencial de infecciones conjuntivales. El gatifloxacino presenta concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) *in vitro* de 2µg/ml o menos (parámetro sensible sistémico) contra la mayoría (≥ 90%) de las cepas de los siguientes agentes patógenos oculares:

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

Gram negativos aerobios: *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 anaerobios: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*.

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

El otro componente de la fórmula del producto ZYPRED es el acetato de prednisolona, o 21-acetato de 11β,17, 21-trihidroxi-pregna-1,4-dieno-3,20-diona, sustancia que suprime la respuesta inflamatoria frente a una variedad de agentes que retardan el proceso de cicatrización. La prednisolona es un glucocorticoide sintético que presenta 3 a 5 veces la potencia antiinflamatoria de la hidrocortisona. Los glucocorticoides inhiben el edema, la deposición de la fibrina, la dilatación capilar y la migración fagocítica de la respuesta inflamatoria aguda, así como la proliferación capilar, depósito de colágeno y formación de cicatriz. La prednisolona, previene o suprime la respuesta inflamatoria al estímulo provocado por los agentes infecciosos en los tejidos oculares.

ZYPRED
Suspensión Oftálmica

ALLERGAN

Farmacocinética

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

Los corticosteroides en general, entre los cuales está la prednisolona, se absorben rápidamente ya sea por administración oral, inyectable o tópica, incluyendo la aplicación ocular, y se distribuyen en los tejidos oculares pudiendo pasar a la corriente sanguínea. La mayoría de los corticosteroides en la circulación se une fuertemente a las proteínas plasmáticas, principalmente a las globulinas. Los corticosteroides se metabolizan en el hígado y también en otros tejidos. La prednisolona es excretada por los riñones en forma de metabolitos libres o conjugados.

RESULTADOS DE EFICACIA

En un estudio doble ciego, aleatorio, de grupos paralelos, la asociación de gatifloxacino 0,3% con acetato de prednisolona 1,0% en colirio fue comparada con la administración aislada de gatifloxacino 0,3% y acetato de prednisolona 1,0% en la prevención de infección e inflamación ocular postquirúrgica. Después del período de tratamiento de 15±2 días no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, en la evaluación de la variable de eficacia principal (porcentaje de ojos con puntaje cero de infección/inflamación ocular post-quirúrgica) y secundaria (verificación de la corrección de la agudeza visual). Es posible afirmar que el objetivo principal de este estudio fue alcanzado cuando se observó que ambos grupos fueron capaces de prevenir en 100% la ocurrencia de inflamación e infección postquirúrgica. Los estudios de evaluación del potencial mutagénico de la prednisolona fueron negativos.

INDICACIONES

ZYPRED está indicado para tratamiento de infecciones oculares y para tratamiento y prevención de infecciones e inflamaciones oculares de pacientes sometidos a cirugías oculares.

CONTRAINDICACIONES

ZYPRED está contraindicado en pacientes con historial de hipersensibilidad al gatifloxacino, a otras quinolonas o a cualquier otro componente del producto y también en infecciones oculares purulentas agudas, herpes simple superficial agudo (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela y muchas otras enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, tuberculosis ocular y enfermedades fúngicas del ojo.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

REF.: 14100/09

Reg. ISP N° F-19136/11

ZYPRED
Suspensión Oftálmica

ALLERGAN

MODO DE EMPLEO Y PRECAUCIONES DE CONSERVACIÓN UNA VEZ ABIERTO

Modo de usar: Agitar el frasco antes de usar. Instilar la dosis recomendada en el saco conjuntival. Para evitar la contaminación, el paciente debe ser aconsejado a no rozar con la punta del frasco en las estructuras oculares, dedos ni en ninguna otra superficie y cerrar bien el frasco después de usarlo.

ZYPRED no se debe aplicar usando lentes de contacto, ya que el cloruro de benzalconio de la fórmula puede ser absorbido por lentes de contacto hidrofílicos. Los pacientes deben ser advertidos a esperar por lo menos 15 minutos para volver a colocar las lentes después de la administración del colirio. Cerrar bien el frasco después de usarlo. Si ZYPRED se utiliza concomitantemente con otros medicamentos de aplicación tópica ocular, deberá ser administrado con un intervalo de por lo menos 5 minutos entre cada medicamento. Mantener el frasco en posición vertical.

Vía de administración: tópica oftálmica.

POSOLOGÍA

La dosis usual para tratamiento de infecciones oculares es de 1 gota aplicada en el ojo afectado, cuatro veces por día, hasta 7 días.

La dosis usual para prevención y tratamiento de infecciones e inflamaciones postquirúrgicas oculares es de 1 gota aplicada en el ojo afectado, cuatro veces por día, hasta 15 días.

Sin embargo, debido a las diferencias entre las infecciones, el tiempo de tratamiento podrá ser modificado a criterio médico.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

ZYPRED es para uso tópico oftálmico.

- Se ha citado la formación de catarata subcapsular posterior después del uso prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos. Los pacientes con historial de queratitis por herpes simple deben ser tratados con precaución.
- En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea pueden suceder perforaciones con el uso de esteroides tópicos.
- En infecciones oculares purulentas, el uso de esteroide tópico puede encubrir o aumentar la infección existente.
- El uso de medicamento esteroide en presencia de herpes simple exige precaución y debe ser acompañado de exámenes frecuentes con microscopio con lámpara de hendidura.
- Como ha sido registrado aparecimiento de infecciones fúngicas por uso prolongado de esteroides tópicos, se debe sospechar de invasiones fúngicas en cualquier ulceración de la córnea, cuando el esteroide se ha usado o esté en uso.
- El uso de corticosteroides tópicos puede provocar aumento de la presión intraocular en ciertos pacientes, lo cual puede ocasionar daño al nervio óptico y fallas del campo visual.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZYPRED
Suspensión Oftálmica**ALLERGAN**

Es aconsejable la monitorización frecuente de la presión intraocular.

- Así como con otros antiinfecciosos, el uso prolongado de gatifloxacino puede producir superinfección por microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Si aparece superinfección se debe interrumpir el uso e iniciar un tratamiento alternativo. Siempre que el juicio clínico lo indique, el paciente debe ser sometido a examen con dispositivos de ampliación de imagen tales como lámpara de hendidura, biomicroscopía y, según el caso, tinción con fluoresceína.

- Los pacientes deben ser informados de que han sucedido reacciones de hipersensibilidad aún después de una única dosis, debiendo interrumpir el tratamiento inmediatamente y consultar su médico a la primera señal de erupción cutánea o de reacciones alérgicas.

Embarazo y lactancia

Categoría de riesgo en el embarazo: C

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Este medicamento no debe ser usado por mujeres embarazadas sin orientación médica.

No se observaron efectos teratogénicos en estudios realizados en ratones o conejos después de la administración oral de gatifloxacino en dosis de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 1.000 veces mayor que la dosis máxima recomendada para uso oftálmico). No se realizaron estudios controlados con la prednisolona en gestantes. No obstante, los estudios experimentales mostraron que los corticoides, en general, presentan acción teratogénica en ratas, habiendo aumentado la incidencia de hendidura palatina en los animales tratados con aplicación tópica ocular repetida de corticosteroides. Considerando que no se realizaron estudios controlados en mujeres durante la gestación, ZYPRED puede ser usado durante el embarazo solamente si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

El gatifloxacino se excreta por la leche en ratones, pero no se sabe si esta sustancia se excreta por la leche humana. No se sabe si la aplicación tópica ocular de corticosteroides produce absorción sistémica de cantidades suficientes para ser detectadas en la leche humana. Por lo tanto, se recomienda cautela al administrar ZYPRED en mujeres durante la lactancia.

USO EN ANCIANOS, NIÑOS Y OTROS GRUPOS DE RIESGO.**Pacientes ancianos**

No se observaron diferencias de eficacia y seguridad en pacientes ancianos o de otras edades, de modo que no hay recomendaciones especiales respecto al uso en esta edad.

Pacientes pediátricos

La seguridad y eficacia de ZYPRED no fueron establecidas en pacientes pediátricos.

Pacientes con insuficiencia renal o hepática

ZYPRED no fue estudiado en pacientes con mal funcionamiento de los riñones o hígado y, por lo tanto, se debe usar con cautela en esos pacientes.

REF.: 14100/09

Reg. ISP N° F-19136/11

ZYPRED
Suspensión Oftálmica

ALLERGAN

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

No se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas con ZYPRED. No obstante, la administración sistémica de algunas quinolonas produjo aumento de las concentraciones plasmáticas de teofilina, interfirió con el metabolismo de la cafeína y aumentó los efectos del anticoagulante oral warfarina y sus derivados y fue asociada con aumentos transitorios de la creatinina sérica en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina sistémica. No se conocen interacciones del uso de la prednisolona tópica oftálmica con otras sustancias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas oculares citadas más comúnmente con ZYPRED, por orden de frecuencia, han sido: ardor, irritación ocular, prurito, dolor ocular, visión nublada/borrosa, malestar ocular, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular. Estas reacciones pueden aparecer aisladas o concomitantemente en un mismo paciente. Durante los estudios clínicos realizados con ZYPRED, ningún individuo en estudio abandonó el tratamiento debido a apareamiento de reacciones adversas.

SOBREDOSIS

Es poco probable que ocurra una sobredosis con el uso de ZYPRED ya que un frasco de 6 ml de ZYPRED contiene una cantidad de gatifloxacino y de prednisolona significativamente menor que la dosis diaria indicada de gatifloxacino y prednisolona, respectivamente, administrados por vía oral. Si fuere ingerido accidentalmente o intencionalmente, pedir orientación médica.

ALMACENAMIENTO

ZYPRED debe ser almacenado a temperatura ambiente, entre 15° y 30° C.
Mantener el frasco en posición vertical.

No use este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
Mantener fuera del alcance de los niños

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

ZYPRED
Suspensión Oftálmica

ALLERGAN

BIBLIOGRAFIA

1. Abbas A. Sterilization of the ocular surface one and three hours after clear corneal phco-ermulsification surgery in paciente using fourth generatio flouroquinolones. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005;46:E-abstract 5545. ARVO 2005.
2. Alves MR, José NK. Estudo comparative da eficácia clínica e microbiológica da associação de ciprofloxacina 0,3% e dexametasona 0,1% versus gentamicina 0,3% e dexametasona 0,1%, no tratamento de conjuntivites bacterianas agudas. Arq Bras Oftal, 1995;58(1):16-21.
3. Bartlett JD. Et al. ODF 2000. Ophthalmic Drug Facts. Facts and Comparisons, 2000. A Wolters Kluwer Company. Eds. Saint Louis, USA. Anti-inflammatory Agents Chapter 6; Anti-infective Agents Chapter 8. pp 81-85; 105-127.
4. Blondeau JM. Gatifloxacin: a new fluoroquinolone. Exp Opin Invest Drugs 2000;9:1877-1895.
5. Brown-Elliott BA, Wallace Jr.RJ, Crist CJ, Wilson RW. Comparison of in vitro activities of gatifloxacin and ciprofloxacin. four taxa of rapidity growing Mycobacteria. Antimicrob Agents Chemother, 2002;46(10):3283=3285.
6. Donahue SP, Khoury JM, Kowalski RP. Common ocular infections: a prescriber's guide. Drugs 1996;52:526-540
7. Dvorak AW, John T, ClarkJ. In vitro susceptibilities of ocular isolates to old and new antibiotics. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(Suppl 2):ARVO E-Abstract 4972.
8. Eser I, Hyon J, Hose S, O'Brien TP. comparative antimicrobial efficacy of preserved and preservative free topical fourth generation fluoroquinolones against various strains of Staphylococcus. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004;45(Suppl 2):ARVO E-Abstract 4921.
9. Fouraker B, Callegan M, Desjardins M, Perry H, Villanueva L, Jensen II, In vitro susceptibility and minimal inhibitory concentraton data for ocular apathogens for gatifloxacin in comparison with 4 other fluoroquinolones. In: Zymar™ (gatifloxacin ophthalmic solution 0,3%) abstracts and commentary. Refract Eyecare 2003;7(12 Suppl):7.
10. Friedlaender MH. A review of the causes and treatment of bacterial and allergic conjunctivitis. Clin Ther 1995;17:800-810
11. Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Edition. International Edition. Joel G. Hardman and Lee E. Limbird, Alfred Goodman Gilman Eds. The McGraw Hill Companies Inc. 2001. pp 1231-1237; 1261-1262; 1656-1672; 1821-1831
12. Guide to Anti-Infective Medications Ocul Surg News 2003;21(14):32-36.

REF.: 14100/09

Reg. ISP N° F-19136/11

ZYPRED
Suspensión Oftálmica

ALLERGAN

13. Hosaka M, Kinoshita S, Toyama A, et al. Antibacterial properties of AM-1155, a new 8-methoxy quinolone. *J Antimicrob Chemother* 1995;36:293-301.]
14. Hyon JY, MJ Hose S, Sinha D, Dick JD, O'Brien TP. Comparative efficacy of topical gatifloxacin with ciprofloxacin, amikacin, and clarithromycin in the treatment of experimental *Mycobacterium chelonae* keratitis. *Arch Ophthalmol*, 2004;122:1166-1169.
15. Melton R, Thomas R. 2001 Clinical guide to ophthalmic drugs. *Rev Optom* 15 May 2001;Suppl:34A-35A.
16. Oliveira ADD, D1Azevedo PA, Francisco W, Hofling-Lima AI. In vitro activity of fluoroquinolones against ocular bacterial isolates in São Paulo, Brazil. *Cornea* 2007;26(2):194-198.
17. Pamar P, Salman A, Kalavathy CM, Kaliyamurthy J, Prasanth DA, Thomas PA, Jesudasan CA. Comparison of topical gatifloxacin 0,3% and ciprofloxacin 0,3% for the treatment of bacterial keratitis. *Am J Ophthalmol*, 2006;141(2):282-286.
18. Solomon R, Donnenfeld ED, Perry HD, Snyder RW, Nedrud C, Stein J, Bloom A. Penetration of topically applied gatifloxacin 0,3%, moxifloxacin 0,5%, and ciprofloxacin 0,3% into the aqueous humor. *Ophthalmology*, 2005;112(3):466-469.
19. SPCL-GFLX 3/01- A phase III multicenter, randomized, double-masked, parallel study to compare the safety and efficacy of 0,3% gatifloxacin ophthalmic solution with that of placebo in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. PPD® Development. 25 March 2002. Data on file Allergan Inc.
20. SPCL-GFLX 3/02- A phase III multicenter, randomized, double-masked, parallel study to compare the safety and efficacy of 0,3% gatifloxacin ophthalmic solution with that of 0,3% ofloxacin solution in the treatment of acute bacterial conjunctivitis. PPD® Development. 23 April 2002. Data on file Allergan Inc.
21. Stokkermans Thomas JW, There's more to steroids than meets the eye. *Rev Optom* 139(#):73-90, 2002.]
22. Vostrov SN, Kononenko OV, Lubenko IY, Zinner SH, Firsov AA. Comparative pharmacodynamics of gatifloxacin and ciprofloxacin in an in vitro dynamic model: prediction of equipotent doses and the breakpoints of the area under the curve/MIC ratio. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44(4):879-884.
23. Yaiaasawang S, Piyapattanakon P. Role of post-operative topical corticosteroids in recurrence rate after pterygium excision with conjunctival autograft. *J Med Assoc Thai*, 2003;86(Suppl 2):S215-S223.
24. Yaguchi C, Kaoru S, Ryohei N, Takashi M, Shin1Ichiro O, Yoko M, Kasunori M. Clinical comparison of topical gatifloxacin and levofloxacin prophylaxis for cataract surgery. *Atarashii Ganka (Journal of the Eye)* 2006; 23(4):499-503.