

# Gatimicin D<sup>®</sup>

Gatifloxacina 0,3%

Dexametasona 0,1 %

Suspensión Oftálmica Estéril

Venta bajo receta

INDUSTRIA ARGENTINA

## FÓRMULA

Cada 1 ml de suspensión oftálmica estéril, contiene: Gatifloxacina 3,00 mg (como Gatifloxacina Sesquihidrato 3,22 mg); Dexametasona 1,00 mg. Excipientes: hidroxipropilmetilcelulosa; glicerina; cloruro de benzalconio; edetato disódico dihidrato; tyloxapol; hidróxido de sodio o ácido clorhídrico; agua purificada.

Este medicamento es Libre de Gluten.

## ACCIÓN TERAPÉUTICA

Gatimicin D<sup>®</sup> combina un agente antiinflamatorio esteroide (Dexametasona) y un antimicrobiano (Gatifloxacina) de amplio espectro. Suspensión oftálmica para el tratamiento de afecciones oculares con componente bacteriano y proceso inflamatorio. Código ATC: S01CA

## INDICACIONES

Está indicado para el tratamiento de las afecciones oculares inflamatorias (del segmento anterior) que responden a los corticoesteroides, y donde existe una infección bacteriana por gérmenes sensibles a la Gatifloxacina o riesgo de padece. Blefaritis, blefarokonjuntivitis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis causadas por cepas susceptibles de los siguientes microorganismos: **Bacterias aeróbicas Gram positivas:** *Corynebacterium propinquum*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus pneumoniae*. **Bacterias aeróbicas Gram negativas:** *Haemophilus influenzae*.

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Gatifloxacina es una 8-metoxi-fluoroquinolona con un 3-metil piperazina sustituyendo al C7. Impide la síntesis de ADN bacteriano a través de la de la inhibición de la ADN girasa y de la topoisomerasa IV. La ADN girasa es una enzima involucrada en la replicación, transcripción y reparación de ADN bacteriano. La Topoisomerasa IV es una enzima que tiene un rol en la división del ADN cromosomal durante la duplicación de la célula bacteriana. El mecanismo de acción de las fluoroquinolonas y particularmente el de Gatifloxacina, difiere del de los antibióticos aminoglicosidos, macrólidos, y tetraciclinas. Por lo tanto la Gatifloxacina puede ser activo ante patógenos resistentes a aquellos antibióticos y esos antibióticos pueden ser activos frente a ciertos patógenos resistentes a la Gatifloxacina. No existe resistencia cruzada entre Gatifloxacina y los antibióticos antes mencionados. Se ha observado resistencia cruzada entre Gatifloxacina administrada sistemáticamente y otras fluoroquinolonas. La resistencia a Gatifloxacina *in vitro* se desarrolla por mutaciones en pasos múltiples, con una frecuencia entre  $1 \times 10^{-7}$  y  $10^{-10}$ . La Dexametasona es un glucocorticoide sintético, que posee una potente acción como antiinflamatorio esteroide. Esta molécula alivia los síntomas de edema, enrojecimiento y picazón suprimiendo la respuesta inflamatoria ocasionada por agentes mecánicos, químicos o inmunológicos. Inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, asociados con la inflamación. Se desconoce el mecanismo de acción exacto de los corticoesteroides utilizados a nivel oftálmico. Se cree que podrían inducir a las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A<sub>2</sub> o lipocortinas. Estas proteínas podrían controlar la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación como las prostaglandinas y leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el ácido araquidónico. El ácido araquidónico es liberado por la fosfolipasa A<sub>2</sub> de la membrana de los fosfolípidos. Concomitantemente con Dexametasona, se puede utilizar un fármaco antimicrobiano cuando se considere que la inhibición del sistema inmunológico causada por los corticoides sea clínicamente significativa.

## FARMACOCINÉTICA

En un estudio realizado en 6 sujetos sanos a los que se administró en un ojo un régimen de dosis secuenciadas iniciando con 2 gotas, luego 2 gotas 4 veces por día durante 7 días y finalmente 2 gotas 8 veces por día durante 3 días se analizó la absorción sistémica de Gatifloxacina 0,3%. Los niveles plasmáticos de Gatifloxacina se mantuvieron en todas las personas siempre inferiores del límite de cuantificación (5ng/ml). Luego de la administración oral de comprimidos de Gatifloxacina, esta se absorbe en forma rápida y completa, logrando una biodisponibilidad del 96% y un pico plasmático entre 1 y 2 horas luego de su ingestión. Su vida media de eliminación es de 7 a 14 horas. Se excreta casi inalterada por vía renal y una mínima cantidad (5%) por heces y bilis. Es necesario ajustar la dosis en pacientes con clearance menor a 30ml/minuto. Gatifloxacina demostró actividad contra la mayoría de la cepas de los siguientes microorganismos tanto *in vitro* como *in vivo* en infecciones conjuntivales.

**Gram Positivos aerobios:** *Corynebacterium propinquum*<sup>\*</sup>, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus mitis*<sup>\*</sup>, *Streptococcus pneumoniae*.

**Gram Negativos aerobios:** *Haemophilus influenzae*.

\*La eficacia para estas bacterias fue estudiada en menos de 10 infecciones. Existen datos *in vitro* sobre la actividad de Gatifloxacina, aunque se desconoce la importancia clínica en infecciones oftálmicas. Tampoco en estudios clínicos controlados fue establecida la seguridad y efectividad de Gatifloxacina en infecciones oftálmicas causadas por los siguientes gérmenes: El siguiente listado de microorganismos provee solo una guía en la determinación de un potencial tratamiento de una infección ocular externa: Gatifloxacina exhibió *in vitro* concentraciones inhibitorias mínimas (CIM) de 2 µg/ml o menores frente a la mayor parte (≥ 90%) de las cepas de los siguientes patógenos oculares.

**Gram Positivos, Aerobios:** *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus grupo viridans*, *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*.

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

**Anaerobios:** *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*.

En un estudio clínico randomizado, doble ciego, multicéntrico en el que pacientes con conjuntivitis y cultivos positivos fueron tratados durante 5 días con Gatifloxacina oftálmica, esta fue superior al vehículo. Los resultados clínicos de este estudio demostraron cura clínica en el 77% de los pacientes en tratamiento con Gatifloxacina. Además se evidenció mayor tasa de erradicación de patógenos causantes: 92%.

**Dexametasona:** La Dexametasona se absorbe en el humor acuoso luego de la administración tópica oftálmica. Entre 1 ó 2 horas luego de la instilación se obtiene la concentración máxima. En su mayoría, la Dexametasona se elimina como metabolitos.

## POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis se ajustará, según criterio clínico, a las características de cada paciente. Como posología media de orientación se sugiere: Instalar 1 ó 2 gotas de Gatimicin D<sup>®</sup> en el(los) ojo(s) afectado(s), cada 4 horas durante 7 días aproximadamente. A medida que se observe mejoría de signos clínicos se disminuirá la frecuencia de administración, procurando sin embargo, no interrumpir el tratamiento prematuramente. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación emporan, el paciente debe consultar al médico. Al igual que con todos los productos oftalmológicos que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la aplicación de Gatimicin D<sup>®</sup>.

## INSTRUCCIONES DE USO

- 1-Antes de aplicar la suspensión oftálmica, lávese bien las manos.
  - 2-Agite bien el frasco gotero antes de su utilización.
  - 3-Abra la tapa del envase. La primera vez que lo utilice deberá romper el precinto de seguridad.
  - 4-Applye el producto en el saco conjuntival de el(los) ojo(s) afectado(s). Sugiera para la autoadministración de gotas:
    - incline la cabeza levemente hacia atrás y mire hacia un punto fijo en el techo;
    - con el dedo índice, presione el párpado inferior hacia abajo con suavidad formando una bolsa o saco para la gota;
    - presione el frasco gotero para permitir que la gota caiga en la bolsa o saco conjuntival;
    - luego de aplicar la gota, cierre sus ojos suavemente sin apretarlos;
    - oprima levemente la parte interior del ojo (por donde salen las lágrimas);
    - mantenga sus ojos cerrados, antes de abrirlos limpie suavemente con un pañuelo de papel lágrimas o restos de medicamento no absorbidos.
  - 5-Finalizada la aplicación coloque nuevamente la tapa en el envase.
  - 6-Lávese nuevamente las manos, para evitar transportar posibles restos del medicamento.
- Importante: evite contaminar la punta dosificadora del envase con el ojo, dedos u otras superficies. Mantenga el medicamento en el envase original bien cerrado.

## CONTRAINDICACIONES

Gatimicin D<sup>®</sup> está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula u a otros derivados quinolónicos. Gatimicin D<sup>®</sup>, como otros fármacos oftálmicos que combinan corticoesteroides con antimicrobianos, está contraindicado en las enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica), vacinia y

varicela, así como también las infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares. Glaucoma. Enfermedades con adelgazamiento de la córnea y esclera. Se contraindicaron los esteroides luego de la extracción simple de un cuerpo extraño de la córnea.

#### ADVERTENCIAS

No inyectar. No ingerir. Para uso tópico oftálmico únicamente. No inyectar subconjuntivalmente, ni introducir directamente en el segmento anterior del ojo. No utilizar si la banda de seguridad en la tapa está ausente o dañada. **Gatimicín D<sup>®</sup>** es una suspensión oftálmica estéril. Para evitar la contaminación debe cuidarse de no tocar la punta del frasco gotero con el ojo, párpados, pestañas y zonas adyacentes, ni ninguna otra superficie. Se sugiere seguir los pasos indicados en modo de administración para una mejor conservación de la suspensión. Se han informado queratitis bacterianas asociadas al uso de productos oftálmicos ópticos multidosos en las que los envases habían sido contaminados inadvertidamente. La utilización de productos contaminados puede causar severos daños oculares, por lo cual debe prestarse especial atención a la manipulación de los frascos goteros, evitando contactar la punta con cualquier otra superficie. En pacientes que recibieron quinolonas sistémicas, incluso Gatifloxacina, fueron reportadas reacciones de hipersensibilidad serias y ocasionalmente fatales luego de la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas de: colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema, parestesias, obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria, prurito.

Discontinuar inmediatamente el tratamiento si ocurre una reacción alérgica con **Gatimicín D<sup>®</sup>**. Las reacciones de hipersensibilidad agudas serias pueden requerir un tratamiento de emergencia inmediato. El uso de corticosteroides por tiempo prolongado puede provocar hipertensión ocular y/o glaucoma con daño del nervio óptico, defectos en la agudeza y campo visual, y formación de catarata subcapsular posterior. Puede además suprimir la respuesta inmunitaria del huésped, incrementando así el riesgo de infecciones oculares secundarias. En aquellas patologías que provocan un adelgazamiento de la córnea o esclera, se han observado perforaciones causadas por el uso de esteroides tópicos. En cuadros purulentos agudos del ojo, los esteroides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente. La utilización de esteroides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de muchas infecciones virales del ojo (incluyendo herpes simple). El empleo de un corticosteroide en el tratamiento de pacientes con antecedentes de herpes simple requiere proceder con gran precaución. El uso de esteroides después de una cirugía de catarata puede retardar la cicatrización. Debe considerarse la posibilidad de infecciones fúngicas corneales persistentes luego de un tratamiento prolongado con corticoides. El uso prolongado de Dexametasona puede producir opacificación del cristalino (catarata), aumento de la presión intraocular en pacientes sensibles (se aconseja el control frecuente de la presión intraocular) e infecciones secundarias. Es recomendable determinar la presión intraocular diariamente si se administra **Gatimicín D<sup>®</sup>** durante 10 días o más tiempo. Se sugiere realizar periódicamente examen biomicroscópico con lámpara de hendidura y si fuese apropiado coloración con fluoresceína. Se debe interrumpir el uso del producto ante la primera señal de erupción cutánea u otra reacción de hipersensibilidad.

#### PRECAUCIONES

Para uso tópico oftálmico únicamente.

El uso prolongado de Gatifloxacina, como con otros antibióticos, puede derivar en el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluso hongos. Se recomienda un estudio oftalmológico con examen biomicroscópico con lámpara de hendidura y si es necesario coloración con fluoresceína. Ante la aparición de erupción cutánea o cualquier reacción de hipersensibilidad, interrumpir el uso del producto. Al igual que con todos los productos oftalmológicos que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes no deben usar lentes de contacto durante la aplicación de **Gatimicín D<sup>®</sup>**.

**Interacciones:** no se realizaron estudios específicos **Gatimicín D<sup>®</sup>** ni con Gatifloxacina oftálmica. Sin embargo se conoce que la administración sistémica de algunas quinolonas puede causar elevación en las concentraciones plasmáticas de teofilina, puede interferir en el metabolismo de la cafeína, aumentar el efecto anticoagulante de warfarina y sus derivados, producir elevación transitoria de la creatinina sérica en pacientes tratados con ciclosporina.

**Carcinogénesis:** no ha sido evaluado el potencial carcinogénico ni teratogénico de la asociación de Gatimicín y Dexametasona. No se produjeron incrementos en neoplasias en ratones que recibieron durante 18 meses una dosis de promedio de Gatifloxacina 81 mg/kg/día en machos y 90 mg/kg/día en hembras. Estas dosis son aproximadamente 2000 veces más elevadas que la dosis oftálmica recomendada en seres humanos con un peso estimado de 50 kg, la cual es de 0.04 mg/kg/día. No hubo incremento de neoplasia en ratas que recibieron Gatifloxacina durante 2 años. Con dosis promedio de 47 mg/kg/día en machos y 139 mg/kg/día en hembras (1000 y 3000-veces mayores respectivamente que las máximas dosis recomendadas para uso oftálmico). Se observó un incremento estadísticamente significativo en la incidencia de leucemia linfocítica granular en machos tratados con dosis de aproximadamente 2000 veces más altas que la dosis oftálmica máxima recomendada, aunque un alto porcentaje de la regresión espontánea y la incidencia fue solo levemente superior al rango de control histórico establecido para esta especie. En los test de toxicidad genética, Gatifloxacina fue positiva en 1 de 5 especies utilizadas en ensayos de mutación reversa bacteriana. Gatifloxacina fue positiva en ensayos *in vivo* de mutación de células mamarias y aberración cromosómica. También fue positiva *in vitro* en la síntesis de ADN en hepatocitos en ratas, pero no en leucocitos en humanos. Gatifloxacina fue negativo en estudios *in vivo* en test de micro núcleo en ratones, test citogénéticos en ratas y en test de reparación de ADN en ratas. Estos hallazgos pueden deberse a los efectos inhibitorios de las altas concentraciones sobre las ADN topoisomerasas tipo II eucariotas. No se registraron efectos adversos sobre la fertilidad o reproducción en ratas que recibieron Gatifloxacina oral en dosis superiores a 200 mg/kg/día (aproximadamente 400 más alta que la dosis oftálmica máxima recomendada). No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico o el efecto sobre la fertilidad de Dexametasona.

**Embarazo:** estudios en ratas y conejos hembras tratados con Gatifloxacina en dosis superiores a los 50 mg/

kg/día (1000 veces la dosis oftálmica recomendada) no demostraron efectos teratogénicos. Sin embargo cuando las dosis fueron mayores a 150 mg/kg/día de Gatifloxacina (aproximadamente 3000 veces mayor a la dosis oftálmica máxima recomendada) se observaron fetos con malformaciones esqueléticas o craneofaciales o retraso en la osificación, alargamiento aórtal y reducción del peso fetal. No existen estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas. Los corticoides han mostrado ser teratogénicos y embriotóxicos en animales. La administración oral de Dexametasona al 0,1% en dos grupos de conejos hembra en estado de gestación, produjo anomalías fetales con una incidencia 15,6% y 32,3% respectivamente. Tras la administración crónica de Dexametasona en ratas, se ha observado un retraso de crecimiento fetal y un incremento en las tasas de mortalidad. **Gatimicín D<sup>®</sup>** sólo puede utilizarse durante el embarazo cuando a criterio médico el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto. Los recién nacidos de madres tratadas con dosis altas de corticoides durante el embarazo han sufrido signos de hipoadrenalismo.

**Lactancia:** se desconoce si la administración tópica de Gatifloxacina puede producir una absorción sistémica suficiente para detectar la sustancia en la leche materna. Al administrar Gatifloxacina en animales, la misma resultó excretada en la leche materna de los animales estudiados. Tras la administración tópica de corticosteroides se absorben sistémicamente. Por lo tanto debido al riesgo potencial de reacciones adversas por Dexametasona en niños lactantes, el médico debe decidir suspender o no la lactancia según el balance riesgo beneficio.

**Empleo en pediatría:** la seguridad y efectividad del producto no han sido establecidas en niños.

#### REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado reacciones adversas con medicamentos que asocian un esteroide y un agente antiinfeccioso, las cuales pueden atribuirse al componente esteroide, al antiinfeccioso o a ambos. No hay datos disponibles de la incidencia exacta en que se producen estas reacciones. Los efectos adversos reportados con mayor frecuencia debidos a la Gatifloxacina fueron: irritación conjuntival, lagrimeo, queratitis y conjuntivitis papilar, que ocurrieron en aproximadamente el 5 a 10% de los pacientes. Otras reacciones adversas reportadas que ocurrieron entre el 1 al 4% de los pacientes fueron: quemosis, hemorragia conjuntival, ojo seco, secreción, irritación ocular, dolor ocular, edema palpebral, cefalea, ojo rojo, reducción de la agudeza visual y alteración del gusto, conjuntivitis. Las reacciones adversas debidas al componente esteroide son: hipertensión intraocular, formación de catarata subcapsular posterior. Perforación del globo ocular. Infrecuentemente se han reportado ampollas filtrantes tras la utilización de corticoides topico post cirugía de catarata. La seguridad clínica de la asociación de Gatifloxacina 0,3%-Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica se evaluó en un estudio abierto realizado en 18 voluntarios sanos, de ambos sexos. Se dividió a los voluntarios en 2 grupos, al primer grupo (de 12 voluntarios) se les instiló durante 7 días en el ojo derecho la suspensión oftálmica conteniendo Gatifloxacina 0,3%-Dexametasona 0,1% (formulación en estudio T1) y en el ojo izquierdo el vehículo (excipientes). Al otro grupo (de 6 voluntarios sanos) se les aplicó durante 3 días consecutivos en el ojo derecho una suspensión oftálmica de Gatifloxacina 0,5 %-Dexametasona 0,166% (formulación T2) y en el ojo el vehículo. Los efectos adversos oculares registrados en todos los voluntarios a lo largo del estudio fueron leves. T1 no tuvo efectos adversos oculares con intensidad mayor a la producida por la administración de T2. No se presentaron eventos adversos serios o inesperados. La asociación de Gatifloxacina 0,3%-Dexametasona 0,1% suspensión oftálmica estéril cumplió con los criterios de seguridad establecidos en este protocolo.

#### SOBREDOSIFICACIÓN

No se han informado casos de sobredosificación con **Gatimicín D<sup>®</sup>**. En el caso de sobredosificación se debe instituir tratamiento sintomático. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de toxicología a:

- Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666/2247.

- Hospital Dr. A. Posadas. Tel.: (011) 4654-6648/4658-7777.

- Centro Nacional de Intoxicaciones Tel.: 0800-333-0160.

Para otras consultas: Centro de Atención telefónica de Laboratorio Elea Phoenix 0800-333-3532.

#### PRESENTACIÓN

Envase conteniendo con 5 ml de suspensión oftálmica estéril.

Conservar a temperatura ambiente hasta 25°C, en su envase original. Desechar el envase al mes de abierto.

#### MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.712.

Directora Técnica: Laura A. B. Hernández - Farmacéutica.

Laboratorio Elea Phoenix S.A., Av. Gral. Lemus N° 2809, Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires, Argentina.

Para mayor información comunicarse con el Centro de Atención telefónica 0800-333-3532 | elea.com

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: Mayo/2012

509378-00 1-e-pla



# Elea