

ZYLET[®]

BL Indústria Ótica Ltda

Suspensão oftálmica

5,0 mg/mL + 3,0 mg/mL

ZYLET®

etabonato de loteprednol + tobramicina

APRESENTAÇÕES:

Suspensão estéril para uso oftálmico etabonato de loteprednol 0,5% (5,0 mg/mL) e tobramicina 0,3% (3,0 mg/mL): frasco gotejador contendo 5 mL.

USO TÓPICO OCULAR

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada mL da suspensão oftálmica estéril contém etabonato de loteprednol 5,0 mg e tobramicina 3,0 mg.

Excipientes: cloreto de benzalcônio, edetato dissódico di-hidratado, glicerol, povidona, tiloxapol, ácido sulfúrico e hidróxido de sódio para ajuste de pH e água.

Cada mL de ZYLET contém aproximadamente 32 gotas e cada gota contém aproximadamente 0,16 mg de etabonato de loteprednol e 0,097 mg de tobramicina.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

1. INDICAÇÕES

ZYLET® é indicado para condições oculares inflamatórias sensíveis a esteróides para as quais um corticosteróide é indicado e quando exista infecção ocular bacteriana superficial ou risco de infecção ocular bacteriana.

Os esteróides oculares são indicados em condições inflamatórias da conjuntiva bulbar e palpebral, córnea e segmento anterior do globo ocular como conjuntivite alérgica, acne rosácea, ceratite puntata superficial, ceratite por herpes zoster, irite, ciclite e quando o risco inerente do uso de esteróides em determinadas conjuntivites infecciosas é aceito para se obter a diminuição do edema e da inflamação. Também é indicado em uveíte anterior crônica e ferimentos da córnea por queimaduras térmicas, por radiação ou químicas, ou penetração de corpos estranhos.

O uso de um medicamento combinado com um componente anti-infeccioso é indicado quando o risco de infecção ocular superficial é alto ou quando há uma expectativa que um potencial número de bactérias perigosas estará presente no olho.

O anti-infeccioso presente neste produto (tobramicina) é ativo contra os seguintes patógenos bacterianos comuns: estafilococos, incluindo *S. aureus* e *S. epidermidis* (coagulase positiva e coagulase negativa), incluindo cepas penicilina-resistentes; estreptococos, incluindo algumas espécies do Grupo A-beta-hemolítico, algumas espécies não hemolíticas e alguns *Streptococcus pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, a maioria das cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* e *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* e algumas espécies de *Neisseria*.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Comparação da bioequivalência clínica entre etabonato de loteprednol + tobramicina (LET), etabonato de loteprednol (EL) e placebo em voluntários com conjuntivite alérgica induzidos por alérgeno tópico:

Para injeção conjuntival:

EL foi mais efetivo que placebo em 9/9 (100%) e 7/9 (78%) das avaliações nas 3 e 6 horas examinadas, respectivamente.

LET foi mais efetivo que placebo em 6/9 (67%) e 6/9 (67%) das avaliações nas 3 e 6 horas examinadas, respectivamente.

LET foi mais efetivo que EL em 2/9 (22%) e 5/9 (56%) das avaliações nas 3 e 6 horas examinadas, respectivamente.

Para prurido:

EL foi mais efetivo que placebo em 12/12 (100%) e 12/12 (100%) das avaliações nas 3 e 6 horas examinadas, respectivamente.

LET foi mais efetivo que placebo em 8/12 (67%) e 8/12 (67%) das avaliações nas 3 e 6 horas examinadas, respectivamente.

LET foi mais efetivo que EL em 4/12 (33%) e 3/12 (25%) das avaliações nas 3 e 6 horas examinadas, respectivamente.

Bibliografia:

Greiner, Jack. V. – Estudo comparativo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado da bioequivalência da suspensão oftálmica etabonato de loteprednol e tobramicina, 0,5%/0,3% da Bausch & Lomb Inc. comparado a LOTEMAX® (etabonato de loteprednol) expostos a alérgenos.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

ZYLET® (etabonato de loteprednol e tobramicina) é uma associação de um anti-inflamatório corticosteróide e um antibiótico, estéril, multidoso para uso tópico oftálmico.

Os corticosteróides inibem a resposta inflamatória induzida por uma variedade de agentes estimuladores que provavelmente inibem ou retardam o processo curativo. Os corticosteróides inibem o edema, a deposição de fibrina, a dilatação capilar, a migração de leucócitos, a proliferação capilar e de fibroblastos e a deposição de colágeno e a formação de cicatriz associada à inflamação. Não há um consenso geral sobre o mecanismo de ação do corticosteróide ocular. Entretanto, os corticosteróides agem pela indução das proteínas inibitórias da fosfolipase A₂, coletivamente chamadas de lipocortinas. Postula-se que essas proteínas controlem a biossíntese de potentes mediadores da inflamação, tais como as prostaglandinas e os leucotrienos, por meio da inibição da liberação de precursores do ácido araquidônico. O ácido araquidônico é liberado das membranas fosfolipídicas por ação da fosfolipase A₂. Os corticosteróides são capazes de produzir uma elevação da pressão intraocular.

O etabonato de loteprednol é estruturalmente similar a outros corticosteróides. Entretanto, o grupo cetona na posição 20 está ausente. É altamente lipossolúvel, o que acentua sua penetração nas células. O etabonato de loteprednol é sintetizado por meio de modificações estruturais dos compostos relacionados à prednisolona até a transformação em um metabólito inativo. Baseado em estudos pré-clínicos sobre o metabolismo *in vivo* e *in vitro*, o etabonato de loteprednol sofre extenso metabolismo aos metabólitos inativos do ácido carboxílico. O componente antibiótico na associação (tobramicina) é incluído para promover ação contra organismos suscetíveis. Estudos *in vitro* demonstraram que a tobramicina é ativa contra cepas suscetíveis dos seguintes microrganismos: estafilococos, incluindo *S. aureus* e *S. epidermidis* (coagulase positiva e coagulase negativa), incluindo cepas penicilina-resistentes; estreptococos, incluindo algumas espécies do Grupo A-beta-hemolítico, algumas espécies não hemolíticas e alguns *Streptococcus pneumoniae*; *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, a maioria das cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* e *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* e algumas espécies de *Neisseria*.

Farmacocinética:

Em um estudo controlado de penetração ocular, os níveis de etabonato de loteprednol no humor aquoso foram comparáveis entre os grupos tratados com LOTEMAX® e ZYLET®.

Resultados de um estudo de biodisponibilidade em voluntários normais estabeleceram que os níveis de etabonato de loteprednol no plasma e Δ^1 etabonato ácido cortiônico (PJ91), seu metabólito primário inativo, ficaram abaixo do limite de quantificação (1 ng/mL) em todos os tempos amostrados. Os resultados foram obtidos seguindo a administração ocular de uma gota em cada olho de suspensão oftálmica de etabonato de loteprednol 0,5%, 8 vezes ao dia por 2 dias ou 4 vezes ao dia por 42 dias. Este estudo sugere que ocorre uma absorção sistêmica limitada (< 1 ng/mL) com etabonato de loteprednol 0,5%.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ZYLET[®], como em outras associações medicamentosas oftálmicas anti-infecciosas esteroidais, é contraindicado na maioria das doenças virais da córnea e conjuntiva incluindo ceratite epitelial por herpes simples (ceratite dendrítica), varicela e varicela, e também em infecções oculares por micobactérias e doenças fúngicas das estruturas oculares. ZYLET[®] também é contraindicado a indivíduos com conhecida ou suspeita hipersensibilidade a qualquer um dos componentes da fórmula e a outros corticosteróides.

Gravidez e lactação: **Categoria de risco C.**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

NÃO INJETAR NO OLHO. Apenas para uso tópico oftálmico. A prescrição inicial e renovação da prescrição médica além de 14 dias deve ser feita pelo médico apenas após exame do paciente com auxílio de um aparato de ampliação, como uma lâmpada biomicroscópica e, quando apropriado, coloração com fluoresceína.

Caso os sinais e sintomas não melhorarem após 2 dias, o paciente deve ser reavaliado.

Caso este produto for utilizado por 10 dias ou mais, a pressão intraocular deve ser monitorada, mesmo que seja difícil medi-la em crianças e pacientes não-colaborativos.

Infecções fúngicas da córnea são particularmente susceptíveis de ocorrer coincidentemente com aplicações locais de corticóide por longo prazo. A invasão fúngica deve ser considerada nos casos de ulceração corneana persistente quando um esteróide tenha sido usado ou esteja em uso. Culturas fúngicas devem ser realizadas quando apropriado.

Assim como em outras preparações com antibióticos, o uso prolongado pode resultar em crescimento excessivo de organismos não-susceptíveis, incluindo fungos. Se ocorrer superinfecção, deve ser iniciada terapia apropriada.

Pode ocorrer sensibilidade cruzada com outros antibióticos aminoglicosídeos. Caso ocorrer reação de hipersensibilidade com o uso deste produto, descontinue seu uso e institua terapia apropriada.

O uso prolongado de corticosteróides pode resultar em glaucoma com dano ao nervo óptico, problemas na acuidade visual e nos campos da visão, e formação de catarata subcapsular posterior. Os esteróides devem ser usados com cautela na presença de glaucoma. Sensibilidade a aplicação tópica de aminoglicosídeos pode ocorrer em alguns pacientes. Se ocorrerem reações de sensibilidade, descontinuar o uso.

O uso prolongado de corticosteróides pode suprimir a resposta imunológica e desta forma aumentar o risco de infecções oculares secundárias. Nas doenças com afilamento da esclera ou da córnea podem ocorrer perfurações com o uso de esteróides tópicos.

Em condições purulentas agudas do olho, os esteróides podem mascarar o quadro ou agravar a infecção pré-existente.

O uso de esteróides oculares pode prolongar o curso e exacerbar a severidade de diversas infecções virais do olho (incluindo herpes simples). A utilização de corticosteróides no tratamento de pacientes com história de herpes simples requer muita cautela.

O uso de esteróides após cirurgia da catarata pode retardar a cicatrização e aumentar a incidência de formação de pústulas.

Crianças: a segurança e eficácia em pacientes pediátricos não foram estabelecidas.

Idosos: não foram observadas diferenças de segurança e eficácia entre pacientes idosos e mais jovens.

Gravidez e lactação: Categoria de risco C. O etabonato de loteprednol mostrou ser teratogênico quando administrado oralmente a ratos e coelhos durante a organogênese a 5 e 3 mg/kg/dia, respectivamente (50 e 30 vezes a dose clínica máxima em ratos e coelhos, respectivamente). Uma dose oral de etabonato de loteprednol em ratos a 50 mg/kg/dia (500 vezes a dose clínica máxima diária) durante a fase final da gravidez até o final do período de aleitamento mostrou redução no crescimento e sobrevivência dos filhotes sem distócia.

Entretanto, nenhum efeito adverso nos filhotes foi observado a 5 mg/kg/dia (50 vezes a dose clínica máxima diária).

Doses parenterais de tobramicina não mostraram nenhum dano aos fetos a 100 mg/kg/dia (1700 vezes a dose clínica máxima diária) em ratos e coelhos.

Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. ZYLET[®] deve ser usado durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial ao feto.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não se sabe se a administração tópica oftálmica de corticosteróides poderia resultar em absorção sistêmica suficiente para produzir quantidades detectáveis no leite humano. Esteróides sistêmicos aparecem no leite humano e podem suprimir o crescimento, interferir na produção endógena de corticosteróides ou causar efeitos inconvenientes. Deve-se ter cautela quando ZYLET[®] for administrado a lactantes.

Carcinogênese, mutagênese, dano à fertilidade: estudos de longo prazo em animais não foram conduzidos para avaliar o potencial carcinogênico de etabonato de loteprednol ou tobramicina.

O etabonato de loteprednol não apresentou genotoxicidade *in vitro* no teste de Ames, teste TK de linfoma de rato, teste de aberração cromossômica em linfócitos humanos ou num teste *in vivo* de micronúcleos de ratos.

O tratamento oral de ratos fêmeas e machos de 50 mg/kg/dia e 25 mg/kg/dia de etabonato de loteprednol, respectivamente (500 e 250 vezes a dose clínica máxima, respectivamente) antes e durante o acasalamento não prejudicou a fertilidade de ambos os sexos. Não foi observado dano à fertilidade em estudos com tobramicina subcutânea em ratos a 100 mg/kg/dia (1700 vezes a dose clínica máxima)

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não são conhecidas no uso indicado (tópico ocular).

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ZYLET[®] deve ser armazenado a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não congelar. Armazenar na posição vertical.

Uso tópico ocular. Após aberto, conservar o medicamento em sua embalagem original. Este produto é fabricado estéril. Não deixar o gotejador tocar qualquer superfície, pois isto pode contaminar a suspensão. Manter o frasco bem fechado. Não utilizar caso o lacre do produto não esteja intacto.

Prazo de validade: 24 meses após a data de fabricação impressa na embalagem.

Número de lote e as datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Este medicamento, depois de aberto somente poderá ser consumido em 28 dias.

Após aberto, válido por 28 dias.

Aparência: Suspensão branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Agite vigorosamente antes de usar.

Aplique uma ou duas gotas de ZYLET® no saco conjuntival do(s) olho(s) afetado(s) a cada 4 a 6 horas. Durante as primeiras 24 a 48 horas, a dosagem deve ser aumentada para cada 1 ou 2 horas. A frequência deve ser gradualmente diminuída quando houver garantia de melhora dos sintomas clínicos. Deve-se ter cuidado para não descontinuar a terapia prematuramente. Não mais do que 20 mL devem ser prescritos inicialmente e a prescrição não deve ser refeita sem nova avaliação como descrito em Precauções.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

9. REAÇÕES ADVERSAS

As reações adversas ocorridas com a associação medicamentosa de esteróide/anti-infeccioso podem ser atribuídas ao componente esteróide, ao componente anti-infeccioso ou a combinação.

ZYLET®.

Em estudo de segurança de 42 dias comparando ZYLET® com placebo, os seguintes dados foram obtidos:

- Reações muito comuns (> 1/10):

Injeção (20%) e ceratite puntata superficial (aproximadamente 15%).

- Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

Aumento da pressão intraocular foi relatado em 10% (ZYLET®) e 4% (placebo) dos pacientes. Nove por cento (9%) dos pacientes de ZYLET® relataram queimação e ardência após instilação. Reações oculares relatadas com uma incidência de menos de 4% incluíram distúrbios da visão, secreção, prurido, distúrbios de lacrimejamento, fotofobia, depósitos corneanos, desconforto ocular, distúrbios na pálpebra e outros distúrbios inespecíficos do olho.

Reações adversas não oculares:

- Reações muito comuns (> 1/10):

A incidência de reações adversas não oculares relatados em aproximadamente 14% dos pacientes foi dor de cabeça.

- Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

Todos os outros eventos não oculares tiveram uma incidência menor que 5%.

Suspensão de etabonato de loteprednol 0,2% – 0,5%:

- Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

As reações associadas com esteróides oftálmicos incluem elevação da pressão intraocular, a qual pode estar associada com dano pouco freqüente do nervo ótico, defeitos do campo e da acuidade visual, formação de catarata subcapsular posterior, retardo na cicatrização de feridas e infecção ocular secundária por patógenos incluindo herpes simples, e perfuração do globo quando há afilamento da córnea ou esclera.

Num resumo dos estudos controlados, randomizados de indivíduos tratados por 28 dias ou mais com etabonato de loteprednol, a incidência de elevação significativa da pressão intraocular (≥ 10 mmHg) foi de 2% (15/901) entre pacientes recebendo etabonato de loteprednol, 7% (11/164) entre pacientes recebendo acetato de prednisolona a 1% e 0,5% (3/583) entre pacientes recebendo placebo.

Solução oftálmica de tobramicina 0,3%:

- Reações comuns (> 1/100 e < 1/10):

As reações adversas mais freqüentes a tobramicina tópica são hipersensibilidade e toxicidade ocular localizada, incluindo edema e prurido da pálpebra e eritema conjuntival. Essas reações ocorrem em menos de 4% dos pacientes. Reações similares podem ocorrer com o uso tópico de outros antibióticos aminoglicosídicos. Outras reações adversas não foram relatadas, entretanto, se a tobramicina de uso tópico ocular for administrada concomitantemente com outros antibióticos aminoglicosídicos sistêmicos, deve-se ter cautela para monitorar a concentração sérica total.

Infecção secundária: O desenvolvimento de infecção secundária ocorreu após o uso de associações contendo esteróides e antimicrobianos. Infecções fúngicas da córnea são particularmente propensas a se desenvolverem com aplicações de longo prazo de esteróides. A possibilidade de invasão fúngica deve ser considerada em qualquer ulceração corneana persistente quando o tratamento com esteróides está sendo utilizado. Infecção ocular bacteriana secundária após a supressão da resposta imunológica também pode ocorrer.

10. SUPERDOSE

Os sintomas de superdose incluem dor nos olhos, prurido, enrijecimento e edema dos olhos e pálpebras. Procurar orientação médica se os sintomas persistirem.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Reg. MS - 1.1961.0016

Farm. Resp.: Bibiana André CRF-RS 11.408

Importado por: BL Indústria Ótica Ltda.
Rua Dona Alzira, 139 – Porto Alegre – RS
CNPJ: 27.011.022/0001-03 – Indústria Brasileira



Fabricado e embalado por: Bausch & Lomb Incorporated
Tampa, Flórida – EUA

©Bausch & Lomb Incorporated.

ZYLET® é uma marca registrada da Bausch & Lomb Incorporated ou de suas afiliadas.

®/TM denotam marcas da Bausch & Lomb Incorporated ou de suas afiliadas.



Produto: ZYLET (*suspensão oftálmica*)

Processo de origem: 25351.008313/2006-51

ANEXO B

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO PARA A BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data da Aprovação	Itens da bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/06/2014	NA	10458 – MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Artigos 16, 40 e 41 da RDC 47/09, assim como, ao Artigo 1º da RDC 60/12	VPS	5 MG/ML + 3MG/ML SUS OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML
24/10/2014	NA	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	DIZERES LEGAIS <i>Responsável Técnica</i>	VPS	5 MG/ML + 3MG/ML SUS OFT CT FR PLAS OPC GOT X 5 ML

NA = Não aplicável.