

VIGADEXA® Solución Oftálmica

Moxifloxacino 0,5%

Dexametasona 0,1%

Solución Oftálmica

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

VIGADEXA® Solución Oftálmica.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 5,45 mg de clorhidrato de moxifloxacino (equivalente a 5 mg de moxifloxacino) y 1,10 mg de fosfato disódico de dexametasona (equivalente a fosfato de dexametasona 1,00 mg).

Excipientes: Ácido bórico, Edetato disódico dihidratado, Ácido clorhídrico y/o Hidróxido de sodio para ajuste de pH, Agua purificada, Cloruro de sodio, Sorbitol y Tiloxapol.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución oftálmica. Solución de color amarillo pálido.

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

VIGADEXA® Solución Oftálmica, está indicado en el tratamiento de infecciones oculares causadas por microorganismos susceptibles y en la prevención de inflamación e infecciones bacterianas que pueden producirse después de una cirugía ocular.

4.2 Posología y Método de Administración

Para prevenir inflamación e infección ocular post quirúrgica:

- Instilar 1 gota 4 veces al día en el ojo a operar, empezando 1 día antes de la cirugía y por 15 días tras la cirugía.
 - En pacientes que se sometieron a cirugía de catarata, instilar la solución inmediatamente tras la cirugía.
 - En pacientes que se sometieron a cirugía refractiva por LASIK, instilar la solución 15 minutos tras la cirugía.

En infecciones oculares causadas por organismos susceptibles:

- Instilar 1 gota 4 veces al día por 7 días o conforme orientado.

Uso Pediátrico

- Experiencia pediátrica en estudios clínicos es limitada; no se pueden hacer recomendaciones de posología específica.

Pacientes geriátricos (65 años o más)

- Los datos de uso de Vigadexa® en pacientes mayores de 65 años son limitados, pero no hay indicios de que sea preciso ajustar la dosis en los pacientes geriátricos.

Trastorno hepática y renal

- No se realizaron estudios en pacientes con insuficiencia hepática y renal.

Método de administración

- Sólo para uso ocular.
- Para evitar que la punta del cuentagotas y la solución se contaminen, debe tenerse la precaución de no tocar con dicha punta los párpados, las áreas circundantes ni otras superficies. El frasco debe mantenerse bien cerrado cuando no se utilice.
- Si usted está usando otros medicamentos como colirios o ungüentos oftálmicos, espere al menos 5 minutos entre cada medicamento. Ungüentos oftálmicos deben ser administrados en último lugar.
- Se recomienda oclusión nasolagrimal o cierre suave de los párpados tras la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados vía ruta ocular y resultar en una disminución de reacciones sistémicas adversas.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo, cualquiera de los excipientes u otras quinolinas.
- Queratoconjuntivitis herpética

- Infecciones de la córnea o la conjuntiva por el virus de la vaccinia, el de la varicela u otros virus.
- Enfermedades por hongos de estructuras oculares o infecciones oculares parasíticas no tratadas.
- Infecciones microbacterianas oculares.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales para Uso

- En pacientes que estén recibiendo quinolonas sistémicas, se reportaron reacciones severas y ocasionalmente fatales (anafilácticas), algunas en seguida a la primera dosis. Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de consciencia, angiodema (incluyendo edema de la laringe, faringe o facial), obstrucción de las vías aéreas, disnea, urticaria y prurito. De ocurrir una reacción alérgica al moxifloxacino, discontinúe el uso del producto. Reacciones severas de hipersensibilidad aguda requieren tratamiento de emergencia inmediato. Se debe administrar oxígeno y gestión de las vías aéreas según lo indicado clínicamente.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, acuidad visual reducida y defectos del campo visual, y posterior formación de catarata subcapsular. En pacientes que estén recibiendo terapia prolongada de corticosteroides oftálmicos, se debe chequear rutinaria y frecuentemente la presión intraocular. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroide puede ser mayor en niños y puede ocurrir más temprano que en adultos. VIGADEXA® Solución Oftálmica no está aprobado para uso en pacientes pediátricos.
- El riesgo de presión intraocular originada, inducida por corticosteroide y/o formación de catarata es incrementado en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).
- Con el tratamiento con fluoroquinolonas por vía general pueden producirse inflamaciones y roturas tendinosas. Por consiguiente, al primer signo de inflamación tendinosa se debe suspender el tratamiento con VIGADEXA® Solución oftálmica estéril. (Ver Sección 4.8)
- En los pacientes predispuestos, entre ellos, los niños y los pacientes que reciben

inhibidores de la CYP3A4 (como el ritonavir y el cobicistat), puede aparecer un síndrome de Cushing o un cuadro de supresión suprarrenal asociados a la absorción sistémica de

la dexametasona por vía oftálmica tras un tratamiento intensivo o bien continuo y prolongado (Ver Sección 4.5). En estos casos no se debe retirar el tratamiento de golpe, sino ir reduciendo la dosis de manera gradual.

- Los corticoides pueden reducir la resistencia a las infecciones por bacterias, hongos, virus o parásitos no sensibles y favorecer que se produzcan, además de enmascarar los signos clínicos de infección.
- Ante una úlcera corneal persistente debe sospecharse una micosis. En caso de infección fúngica debe suspenderse el tratamiento con corticoides.
- Los corticoides por vía tópica ocular pueden enlentecer la cicatrización de las heridas corneales. También los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) por vía tópica enlentecen o demoran la cicatrización. La coadministración tópica de AINE y corticoides puede aumentar el riesgo de que aparezcan problemas de cicatrización (ver sección 4.5).
- En las enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o de la esclerótica, se debe saber que pueden ocurrir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- El uso prolongado de antibióticos puede resultar en súper crecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurre una súper infección, discontinúe el uso y establezca una terapia alternativa.

4.5 Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y NSAIDs tópicos puede incrementar el potencial de problemas de curación de la córnea.
- Los inhibidores de la CYP3A4, entre ellos, el ritonavir y el cobicistat, pueden aumentar la exposición sistémica, lo cual eleva el riesgo de supresión suprarrenal o síndrome de Cushing (Ver Sección 4.4). No se deben coadministrar, salvo que sus beneficios compensen el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoides, en cuyo caso deberá vigilarse la posible aparición de dichos efectos en los pacientes.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad:

Hay datos limitados para evaluar el efecto de moxifloxacino o dexametasona sobre la fertilidad de hombres o mujeres. Dexametasona y moxifloxacino no perjudicaron la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

Embarazo:

No existe o hay limitada cantidad de datos del uso de VIGADEXA® Solución Oftálmica en mujeres embarazadas. El uso sistémico prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo ha sido asociado con un riesgo incrementado de retardo en el crecimiento intrauterino. Bebés nacidos de madres que recibieron dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser observados con cuidado con relación a signos de hipoadrenalismo (Ver Sección 4.4). Estudios en animales con moxifloxacino no indican toxicidad reproductiva directa. Sin embargo, dexametasona mostró toxicidad reproductiva en animales tras una administración sistémica. La administración ocular de 0,1% de dexametasona también resultó en anomalías fetales en conejos (Ver Sección 5.3). VIGADEXA® Solución Oftálmica no está recomendado durante el embarazo.

Datos de los estudios en animales

En ratas, el moxifloxacino por vía oral no resultó teratógeno en dosis de hasta 500 mg/kg/d. Con la dosis de 500 mg/kg/d se observaron disminución del peso fetal y retraso del desarrollo óseo. Se determinó que, con respecto a la toxicidad para el desarrollo, la dosis máxima sin efecto adverso observado (NOAEL) era de 100 mg/kg/d. El margen de seguridad resultante es de unas 30 veces el AUC registrada en el ser humano con la dosis terapéutica recomendada.

En conejos, se llevaron a cabo dos estudios en los que se administró moxifloxacino por vía intravenosa. Con dosis de 20 mg/kg/d se observó un aumento de las malformaciones fetales, los abortos y la mortalidad materna, y una disminución del peso fetal y placentario. Se determinó que, con respecto a la toxicidad para el desarrollo, la NOAEL era de 6,5 mg/kg/d, lo que corresponde a un margen de seguridad de unas 245 veces el AUC registrada en el ser humano con la dosis terapéutica recomendada.

En macacos de Java, se administró moxifloxacino mediante instilación intragástrica desde

el día 20 de gestación hasta el día 50. Con dosis maternotóxicas de 30 y 100 mg/kg/d se observó un aumento de los abortos, vómitos y diarrea. Con dosis de 100 mg/kg/d se redujo el peso fetal. Se determinó que, con respecto a la fetotoxicidad, la NOAEL era de 10 mg/kg/d, lo que corresponde a un margen de seguridad de unas 174 veces el AUC registrada en el ser humano con la dosis terapéutica recomendada.

En un estudio del desarrollo perinatal y posnatal llevado a cabo en ratas a las que se administró moxifloxacino, se observaron signos de toxicidad materna con dosis de 20 mg/kg/d y superiores. Con dosis de 500 mg/kg/d se observaron reducción del tamaño de las camadas (pérdidas prenatales y mortalidad de las crías) y fetotoxicidad (reducción del peso corporal). Se determinó que, con respecto al desarrollo prenatal y posnatal hasta el destete (F1), la NOAEL era de 100 mg/kg/d.

En estudios del desarrollo embriofetal llevados a cabo en ratones, ratas y conejos que recibieron dexametasona, se observaron diversas malformaciones tras la administración por vía general de dosis tóxicas para la madre. La dexametasona también se ha mostrado teratógena en ratones y conejos tras la administración por vía tópica ocular. La NOAEL global correspondiente a la toxicidad para el desarrollo se obtuvo a partir de un estudio (de administración oral) en ratas y se basó en las manifestaciones de embriotoxicidad (0,01 mg/kg/d). Comparándola con la dosis ocular recomendada en el ser humano, que es de 6,6

µg/kg/d, se obtiene una razón de dosis (basada en la superficie corporal) de 0,24 aproximadamente.

Lactancia:

Se desconoce si moxifloxacino y dexametasona son excretados en la leche humana. Estudios en animales mostraron excreción de niveles bajos de moxifloxacino en la leche tras administración oral. Aunque no es probable que la cantidad de moxifloxacino y dexametasona sea detectable en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el bebé después del uso materno del producto, no se puede excluir un riesgo para el bebé que mama. Es necesario tomar una decisión de discontinuar el amamantamiento o discontinuar/abstenerse de la terapia, considerando el beneficio del amamantamiento para el bebé y el beneficio de la terapia para la mujer.

4.7 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante estudios clínicos con

[Moxifloxacino 5 mg/ml/ Dexametasona 1 mg/ml, Solución Oftálmica] y están clasificadas de acuerdo a la convención subsecuente: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), no común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), y muy rara ($<1/10.000$). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de severidad decreciente.

Clase de órgano, aparato o sistema	Término de MedDRA (v. 15.0)
Trastornos psiquiátricos	Raros : insomnio
Trastornos del sistema nervioso	No comunes: disgeusia
Trastornos del ojo	Comunes: prurito ocular, irritación ocular No comunes: visión borrosa, dolor en el párpado
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	No comunes: dolor oro-faríngeo

Reacciones adversas adicionales identificadas en la post-comercialización incluyen las siguientes. No se pueden estimar las frecuencias a partir de los datos disponibles.

Clasificación de Órgano de Sistema	Término de MedDRA (v. 15.0)
Trastornos del ojo	No conocidos: hiperemia ocular

4.8 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis. Debido a las características de esta preparación, no es esperado ningún efecto tóxico con una sobredosis ocular de este producto, ni en el evento de ingesta accidental del contenido de una botella.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo Fármaco-terapéutico: Corticosteroides y anti-infectivos en combinación. Código ATC: S01CA01

Mecanismo de acción:

Dexametasona/Moxifloxacino es una solución oftálmica estéril combinando hidrocortisona de moxifloxacino y fosfato disódico de dexametasona. Las personas que pueden beneficiarse del tratamiento combinado por vía tópica con un antibacteriano y un antiinflamatorio son las que se han sometido a una intervención quirúrgica ocular, por ejemplo, de extracción de catarata o de cirugía refractiva. La instilación de un

corticoide y un antibiótico asociado es beneficiosa en estos pacientes por las razones siguientes: el corticoide reduce la inflamación al tiempo que el antibiótico frena la proliferación de bacterias sensibles potencialmente patógenas y también actúa de manera profiláctica. Muchas especies bacterianas detectadas en pacientes con endoftalmitis posquirúrgica son las mismas que están presentes habitualmente en la microbiota periocular.

El moxifloxacino, que es una fluoroquinolona de cuarta generación, inhibe la ADN-girasa y la topoisomerasa IV, necesarias para la replicación, reparación y recombinación del ADN bacteriano. La dexametasona es un corticoide moderadamente potente que penetra bien en los tejidos oculares. Los corticoides tienen un efecto antiinflamatorio y vasoconstrictor. Reducen la respuesta inflamatoria y sus síntomas en diversos trastornos sin curar estos.

Se desconoce el mecanismo exacto del efecto antiinflamatorio de la dexametasona. Inhibe varias citocinas inflamatorias y tiene múltiples efectos glucocorticoideos y mineralocorticoideos.

Efectos farmacodinámicos:

Dexametasona es uno de los más potentes corticosteroides con una potencia antiinflamatoria relativa mayor que prednisolona o hidrocortisona.

Mecanismo de Resistencia:

Resistencia a fluoroquinolonas, incluyendo moxifloxacino, ocurre por lo general por mutaciones cromosómicas en genes codificando ADN girasa y topoisomerasa IV. En bacteria Gram-negativa la resistencia de moxifloxacino puede deberse a mutaciones en la resistencia de antibióticos múltiples y sistemas de genes de resistencia de quinolona. No es esperada la resistencia cruzada con beta-lactamasa, macrolidas y aminoglucósidos debido a diferencias en el modo de acción.

Valores críticos:

Los puntos de interrupción (mg/L) de la concentración inhibitoria mínima (MIC) establecidos por el Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST) son como sigue (donde S = susceptibilidad y R = resistencia):

- *Staphylococcus* especies S $\leq 0,5$, R > 1
- *Streptococcus* A,B,C,G S $\leq 0,5$, R > 1

- *Streptococcus pneumoniae* $S \leq 0,5$, $R > 0,5$
- *Haemophilus influenzae* $S \leq 0,5$, $R > 0,5$
- *Moraxella catarrhalis* $S \leq 0,5$, $R > 0,5$
- *Enterobacteriaceae* $S \leq 0,5$, $R > 1$
- No relacionado a especies $S \leq 0,5$, $R > 1$

Los valores críticos *in vitro* fueron útiles en la predicción de la eficacia clínica de moxifloxacino cuando administrado sistémicamente. Estos puntos de interrupción pueden no ser aplicables en uso ocular tópico del producto medicinal, en la medida en que concentraciones más elevadas son obtenidas en el ojo y las circunstancias físicas/químicas locales puedan influir en la actividad del producto en el sitio de administración.

Susceptibilidad:

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y es deseable información local sobre resistencia, particularmente al tratar infecciones severas. De ser necesario, el consejo de un experto debería ser considerado cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de moxifloxacino en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

ESPECIES COMÚNMENTE SUSCEPTIBLES
Microorganismos Gram positivos aeróbicos: • <i>Corynebacterium</i> - especies incluyendo: • <i>Corynebacterium diphtheriae</i> • <i>Staphylococcus aureus</i> (susceptible a meticilina) • <i>Streptococcus pneumoniae</i> • <i>Streptococcus pyogenes</i> • <i>Streptococcus viridans</i> -Grupo Microorganismos Gram negativos aeróbicos: • <i>Enterobacter cloacae</i> • <i>Haemophilus influenzae</i> • <i>Klebsiella oxytoca</i> • <i>Moraxella catarrhalis</i> • <i>Serratia marcescens</i> Microorganismos anaeróbicos: • <i>Propionibacterium acnes</i> Otros microorganismos: • <i>Chlamydia trachomatis</i>
ESPECIES PARA LAS QUE RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Microorganismos Gram positivos aeróbicos: • <i>Staphylococcus aureus</i> (resistente a meticilina) • <i>Staphylococcus</i>, especies coagulasa-negativas (resistente a meticilina) Microorganismos Gram negativos aeróbicos: • <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Otros microorganismos:
Ninguno
ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES
Microorganismos Gram negativos aeróbicos: • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> Otros microorganismos:
Ninguno

Eficacia y seguridad clínicas:

La eficacia de Moxifloxacino/ Dexametasona Colirio fue demostrada en estudios clínicos en la posología indicada incluyendo pacientes con infiltraciones corneales, blefaritis bacteriana, queratitis y conjuntivitis bacteriana y para la prevención de inflamación post cirugía. Ver Sección 4.8 para información adicional.

Relación de PK/PD

Ver Sección 5.2.

Uso Pediátrico:

La seguridad y la eficacia de dexametasona/moxifloxacino no fueron bien estudiadas en niños. Para información relativa a posología, precauciones y advertencias sobre el uso en pacientes pediátricos, ver Secciones 4.2 y 4.4, respectivamente.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética sistémica de moxifloxacino y dexametasona no fue estudiada en humanos en secuencia a dosificación ocular tópica de VIGADEXA® Solución Oftálmica. Sin embargo, la farmacocinética de moxifloxacino y dexametasona en humanos fue bien caracterizada en secuencia a administración ocular oral, intravenosa y tópica.

Absorción

Moxifloxacino: La penetración corneal de moxifloxacino fue evaluada en pacientes adultos de cirugía de catarata luego de administración ocular tópica de VIGADEXA® Solución Oftálmica. Moxifloxacino prontamente penetró la córnea y fue bien

absorbido, alcanzando una concentración máxima media ($C_{\max}$) de $1,61 \pm 1,26 \mu\text{g/mL}$ en el humor acuoso dentro de 2 horas post dosis en secuencia a un régimen de dosificación QID de 2 días (1 gota para 4 dosis el día antes de la cirugía y el día de la cirugía) y $C_{\max}$ de $1,55 \pm 0,71 \mu\text{g/mL}$ post dosis dentro de los 30 minutos en secuencia a un régimen de dosificación de 1 día (1 gota cada 15 minutos para 4 dosis el día de la cirugía). Las concentraciones de plasma de moxifloxacino fueron medidas en individuos saludables que recibieron dosis oculares tópicas bilaterales de moxifloxacino -solución oftálmica 0,5% 3 veces al día. Los valores de $C_{\max}$ en estado constante ($2,70 \pm 1,29 \text{ ng/mL}$) y el área estimada debajo de la curva ($\text{AUC}_{0-\infty}$; $41,9 \pm 15,6 \text{ ng}\cdot\text{h/mL}$) fueron aproximadamente 1.600 y 1.000 veces menores del $C_{\max}$ medio y AUC obtenido en secuencia a dosis orales terapéuticas de 400 mg de moxifloxacino. La media-vida del plasma de moxifloxacino fue estimada en aproximadamente 13 horas. En un estudio de farmacocinética clínica reportado en la literatura, la absorción oral de moxifloxacino de voluntarios saludables es rápida y la bio- disponibilidad es casi completa al 86%.

Dexametasona: Tras la administración ocular tópica de dexametasona 0,1% solución oftálmica a pacientes que se someten a cirugía de catarata, dexametasona es detectable tras 30 minutos en el humor acuoso y llega a un pico en 90 a 120 minutos con una concentración media de 31 ng/mL. Concentraciones bajas pero detectables se observan en el humor acuoso tras 12 horas. La bio-disponibilidad oral de dexametasona varía de 70- 80% en individuos y pacientes normales.

Distribución

Moxifloxacino: En humanos, el volumen de distribución en estado constante fue de aproximadamente 2,0 L/kg en un promedio de media-vida de eliminación en aproximadamente 15 horas. Moxifloxacino está aproximadamente 48% vinculado a proteínas de plasma. El grado de vinculación de proteína fue consistente en todo el rango de concentraciones en plasma probado (0,05 a 4,7 mg/L).

Dexametasona: El volumen de distribución en humanos en estado constante fue de 0,58 L/kg. *In vitro*, no se observó ningún cambio en vinculación de proteína de plasma humano con concentraciones de dexametasona de 0,04 a 4 $\mu\text{g/mL}$, con una vinculación media de proteína de plasma de 77,4%.

Biotransformación

Moxifloxacino: En humanos, el metabolismo de moxifloxacino se caracteriza por vías metabólicas de Fase II llevando a conjugación de sulfato de la amina secundaria (M1) y glucuronidación del grupo de carboxilo (M2).

Dexametasona: Tras la administración, 6 β -hidroxidexametasona y 6 β -hidroxi-20-dihidrodexametasona fueron identificados como los 2 principales metabolitos.

Eliminación

Moxifloxacino: Luego de vías IV u orales de administración, las medias-vidas terminales de eliminación son similares en aproximadamente 12 horas. La excreción total del cuerpo es lenta en aproximadamente 12 L/hr. Cerca del 20% de la dosis es excretado en la orina y la eliminación oral fue de 43 mL/min. M1 es primariamente excretado en las heces (34% de la dosis) con poco encontrado en la orina (3%). M2 sólo es excretado en la orina (14%).

Dexametasona: Tras la administración intravenosa de dexametasona, la eliminación sistémica fue de 0,125 L/hr/kg. Tras la administración oral, el 2,6% del medicamento padre no cambiado fue recuperado en la orina, mientras que hasta el 70% de la dosis fue recuperado como metabolitos identificados. Tras la dosificación sistémica, la media-vida fue reportada como 3-4 horas, pero fue encontrada como siendo ligeramente mayor en hombres. Esta diferencia observada no fue atribuida a cambios en la eliminación sistémica sino a diferencias en volumen de distribución y peso corporal.

Linealidad/no-linealidad

Moxifloxacino: La farmacocinética de moxifloxacino fue lineal en el rango de 50 a 800 mg siguientes a la administración de una sola dosis oral. Las curvas de tiempo de concentración de plasma siguieron patrones muy similares para todas las dosis, y no se detectó ninguna dependencia significativa de dosis.

Dexametasona: Se observó farmacocinética no-lineal tras la administración oral con dosis entre 0,5 y 1,5 mg donde el AUC fue menor que proporcional a la dosis oral.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)

No fue establecida una relación farmacocinética/farmacodinámica luego de la administración ocular tópica.

Farmacocinética de Población especial

Moxifloxacino: Moxifloxacino no exhibe farmacocinética dependiente de edad o género, comparando voluntarios jóvenes y mayores saludables. No fue publicado ningún resultado farmacocinético pediátrico. El ajuste de dosis de moxifloxacino no parece ser necesario en personas con disfunción renal o con trastorno hepático moderado a ligero. La farmacocinética de moxifloxacino no fue estudiada en pacientes con insuficiencia hepática severa.

Dexametasona: La farmacocinética de dexametasona no difiere de modo significativo en pacientes con trastorno renal cuando comparados con individuos normales. La farmacocinética pediátrica varió entre grupos de edad, pero se observaron variabilidades amplias inter-pacientes.

5.3 Datos de Seguridad Pre-clínica

Eficacia y seguridad clínicas:

La eficacia y la seguridad de [Moxifloxacino/dexametasona Colirio] están respaldadas por cuatro ensayos clínicos (C-05-12, BRA-05-01, BRA-05-02, BRA-07-02).

En un ensayo clínico comparativo de 8 días de duración (C-05-12) llevado a cabo en pacientes de 1 año de edad o mayores (N=227 pacientes) de cualquier raza y sexo, diagnosticados de blefaritis bacteriana, la puntuación clínica media obtenida con Moxifloxacino/dexametasona Colirio fue similar a la registrada con Moxifloxacino Solución oftálmica al 0,5%. En la visita final del estudio, la puntuación clínica media (suma de los cuatro signos oculares cardinales de la blefaritis bacteriana: escamas o costras en el borde los párpados o las pestañas, eritema palpebral, edema palpebral e hiperemia de la conjuntiva bulbar) era de 3,2 con Moxifloxacino/dexametasona Colirio, frente a 3,8 con Moxifloxacino al 0,5%.

En un ensayo clínico comparativo de 15 días de duración (BRA-05-01) llevado a cabo en pacientes de 18 años en adelante (N=139 pacientes), tras la cirugía de catarata, Moxifloxacino/dexametasona Colirio no fue inferior a Moxifloxacino Solución oftálmica al 0,5% + Dexametasona fosfato Solución oftálmica al 0,1% con respecto al porcentaje de pacientes con una puntuación de cero (entre 0 y 4 células) en la evaluación de la celularidad en la cámara anterior mediante la lámpara de hendidura.

En un ensayo clínico comparativo de 15 días de duración (BRA-05-02) llevado a cabo en pacientes de entre 18 y 50 años (N=128 pacientes), tras una intervención de queratomileusis in situ asistida por láser (LASIK), Moxifloxacino/dexametasona Colirio no fue inferior a Moxifloxacino Solución oftálmica al 0,5% + Dexametasona fosfato Solución oftálmica al 0,1% con respecto al porcentaje de pacientes con una puntuación de cero (entre 0 y 4 células) en la evaluación de la celularidad en la cámara anterior.

En un ensayo clínico comparativo de 8 días de duración (BRA-07-02) llevado a cabo en pacientes de 18 años en adelante (N=102 pacientes) con inflamación e infección ocular bacteriana (blefaritis, queratitis, conjuntivitis o combinaciones de estas), Moxifloxacino/dexametasona Colirio mostró una eficacia similar a la de Moxifloxacino Solución oftálmica al 0,5% + Dexametasona fosfato Solución oftálmica al 0,1% con respecto a la curación clínica (suma de puntuaciones = 0) en el caso de los 5 signos oculares cardinales.

Datos sobre toxicidad preclínica

En los estudios preclínicos solo se observaron efectos con exposiciones al moxifloxacino consideradas lo bastante superiores a la exposición humana máxima como para indicar que guardan escasa relación con el uso clínico.

Los datos preclínicos, obtenidos en estudios de toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y carcinogenicidad, no ponen de manifiesto ningún peligro especial para el ser humano cuando se utiliza la dosis clínica recomendada de dexametasona por vía tópica ocular.

Toxicidad para la función reproductora

El moxifloxacino en dosis de 500 mg/kg/d no afectó a la fertilidad de las ratas machos ni hembras, si bien se observaron alteraciones del ciclo estral y de las características morfológicas de los espermatozoides. Se determinó que, en el caso de la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano, la NOAEL era de 100 mg/kg/d. No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para el desarrollo (fertilidad) con dexametasona. En un estudio no normalizado, la dexametasona aumentó la fertilidad de ratas inmaduras estimuladas.

Estudios en animales jóvenes

En un estudio de toxicidad oral en animales jóvenes llevado a cabo en perros, se observó la aparición de condropatía con dosis de moxifloxacino de 30 mg/kg/d y superiores. Se determinó que la NOAEL era de 10 mg/kg/d. No se han llevado a cabo estudios para

determinar específicamente los riesgos relacionados con la administración de dexametasona a animales jóvenes.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

- Ácido bórico
- Edetato disódico dihidratado
- Ácido clorhídrico para ajuste de pH
- Agua purificada
- Cloruro de sodio
- Hidróxido de sodio para ajuste de pH
- Sorbitol y
- Tiloxapol

6.2 Incompatibilidades

Ninguna especificada.

6.3 Vida Útil

24 meses desde la fecha de fabricación. Descartar 4 semanas después de abierto el envase.

6.4 Precauciones Especiales para Almacenaje

Almacenar a temperatura no mayor a 30°C en posición vertical.

6.5 Naturaleza y Contenido del Contenedor

Caja x frasco gotero x 5ml

6.6 Instrucciones para Uso y Manejo y Disposición

No hay requerimientos especiales.

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por:

Novartis Biociencias S.A. São Paulo – Brasil para Novartis Pharma AG, Basilea- Suiza.

Importado y Distribuido por:

Novartis Ecuador S.A.

Quito- Ecuador