

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL.

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.

Cada 1 mL de ZYPRED® contiene:

Principio Activo: Gatifloxacino	3 mg
Acetato de Prednisolona	10 mg.
Preservante: Cloruro de Benzalconio	0,05 mg

Excipientes: ~~Fosfato de Sodio Dibásico Dihidratado, Fosfato de Potasio Monobásico, Edotato Disódico, Ácido Clorhídrico 0,5N, Hipromelosa 1%, Hidróxido de Sodio y/o Ácido Clorhídrico para ajustar pH, Agua Purificada c.s.~~ **De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.**

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA MODIFICACIONES	
04 ABR 2018	
N° Ref.:	MT975985/18
N° Registro:	F-19136/16
Firma Profesional:	<i>[Firma]</i>

2. FORMA FARMACÉUTICA.

ZYPRED® es una suspensión oftálmica estéril de gatifloxacino al 0,3% y prednisolona 1%.

3. INDICACIONES.

ZYPRED® está indicado para el tratamiento de infecciones oculares, así como el tratamiento y prevención de infecciones e inflamaciones oculares de pacientes sometidos a cirugías oculares.

4. CONTRAINDICACIONES.

ZYPRED® está contraindicado en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a gatifloxacino, a otras quinolonas, prednisolona, o a cualquier otro componente del producto. Tampoco puede ser administrado en infecciones oculares purulentas agudas, enfermedades virales de la córnea y conjuntiva, incluyendo queratitis superficial (o epitelial) por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela, tuberculosis ocular, enfermedades fúngicas de las estructuras oculares e infecciones micobacterianas del ojo.

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.**5.1 Efectos del Uso Prolongado.**

El uso de corticosteroides tópicos puede provocar aumento de la presión intraocular en ciertos pacientes, lo cual puede ocasionar glaucoma con daño al nervio óptico, disminución en la agudeza visual y alteración del campo visual. Es aconsejable usar ZYPRED® con precaución en pacientes con glaucoma y monitorear frecuentemente la presión intraocular.

Se ha reportado la formación de catarata subcapsular posterior después del uso prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos. Los pacientes con antecedentes de queratitis por herpes simple deberán ser tratados con precaución.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA**

Se debe considerar la posibilidad de supresión suprarrenal con el uso prolongado y frecuente de esteroides tópicos a dosis elevadas, particularmente en lactantes y niños.

Las gotas oftálmicas que contienen corticosteroides, no deben ser usadas por más de 10 días, excepto bajo estricta supervisión médica y con controles regulares de la presión intraocular.

5.2 Adelgazamiento de la Córnea y Esclera.

El uso de esteroides tópicos en presencia de enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea y/o esclera pueden originar perforaciones de estos tejidos.

5.3 Infecciones Oculares Secundarias.

El uso prolongado de ZYPRED® puede suprimir la respuesta inmunológica del huésped y, por lo tanto, aumentar el riesgo de desarrollar infecciones oculares secundarias.

Como se han reportado infecciones fúngicas de la córnea asociadas al uso prolongado de esteroides tópicos, se debe sospechar de invasiones fúngicas en cualquier ulceración persistente de la córnea, donde se haya usado un esteroide o esté siendo usado. Cuando sea apropiado se deben realizar cultivos de hongos.

El uso de esteroides intraoculares puede prolongar el curso y exacerbar la gravedad de muchas infecciones virales oculares (incluyendo herpes simple). El uso de un medicamento corticosteroide en el tratamiento de pacientes con antecedentes de herpes simple requiere mucha precaución; se recomienda realizar exámenes frecuentes con microscopía con lámpara de hendidura.

Así como con otros antiinfecciosos, el uso prolongado de gatifloxacino puede producir sobreinfección por microorganismos no sensibles, incluyendo hongos. Si esto ocurre, se debe suspender el tratamiento e iniciar uno alternativo.

Cuando el criterio clínico lo indique, el paciente debe ser sometido a exámenes de imagenología tales como lámpara de hendidura, biomicroscopía y, según el caso, tinción con fluoresceína.

5.4 Cicatrización Retardada de Heridas.

El uso de esteroides después de una cirugía de catarata puede retrasar la cicatrización de heridas.

5.5 Reacciones de Hipersensibilidad.

Se debe informar a los pacientes que se han reportado reacciones de hipersensibilidad (anafilácticas) serias y ocasionalmente fatales aún después de una única dosis de quinolonas por vía sistémica.

Algunas reacciones fueron acompañadas por colapso cardiovascular, pérdida de conciencia, angioedema (incluyendo edema laríngeo, faríngeo o facial), obstrucción de las vías respiratorias, disnea, urticaria y picazón.

Ha habido reportes extremadamente raros de síndrome de Steven-Johnson informado en asociación con el uso tópico de gatifloxacino. Si se produce una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA**

reacción alérgica, el paciente debe discontinuar el fármaco y ponerse en contacto con su médico. Las reacciones graves de hipersensibilidad aguda pueden requerir tratamiento de emergencia inmediato.

5.6 Uso con Lentes de Contacto.

Se debe aconsejar a los pacientes que no usen lentes de contacto si tienen signos y síntomas de conjuntivitis bacteriana.

ZYPRED® no se debe aplicar usando lentes de contacto, ya que el preservante, Cloruro de Benzalconio, puede ser absorbido y causar decoloración de lentes de contacto blandas (hidrófilas). Los pacientes que usan este tipo de lentes deben ser instruidos para quitarse los lentes de contacto antes de la administración de la solución y esperar por lo menos 15 minutos después de aplicar **ZYPRED®** para reinsertar los lentes de contacto.

5.7 Potencial de Lesiones Oculares o Contaminación.

Para evitar lesiones en los ojos o contaminación del producto, se debe tener cuidado de no tocar el frasco gotario en el ojo o en cualquier otra superficie. El uso del frasco por más de una persona puede propagar la infección.

5.8 Enmascaramiento de Infecciones Purulentas Agudas.

En presencia de infecciones oculares purulentas, el uso de esteroides tópicos puede encubrir o aumentar la infección existente.

5.9 Alteraciones Visuales.

Se pueden reportar alteraciones visuales tanto con la administración sistémica como tópica de corticoesteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otra alteración visual, considere evaluar posibles causas como cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía cerosa central (CSCR), las que han sido reportadas después del uso de corticoesteroides sistémicos y tópicos.

6. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS.

Clasificación: Antibiótico, Antiinflamatorio oftálmico.

Código ATC: S01CA02.

6.1 Mecanismo de acción:

Uno de los componentes de la asociación, **ZYPRED®**, es gatifloxacino que corresponde a 8-metoxi fluoroquinolona con un sustituto 3-metilpiperazina en C7. Gatifloxacino es un antiinfeccioso para uso tópico ocular con actividad antibacteriana de amplio espectro, la cual resulta de la inhibición de la ADN girasa y topoisomerasa IV. La ADN girasa es una enzima esencial que está asociada a la replicación, transcripción y reparación del ADN bacteriano; mientras que 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 gatifloxacino, es diferente al de otros antibióticos como aminoglucósidos, macrólidos y tetraciclinas. Por lo tanto, gatifloxacino puede ser activo contra agentes patógenos resistentes a

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

estos antibióticos, así como esos antibióticos pueden ser activos contra agentes patógenos resistentes a gatifloxacino.

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

- **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 de gatifloxacino en el tratamiento de infecciones oculares debidas a estos microorganismos no fueron establecidas en estudios clínicos adecuados y bien controlados. 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 la 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. Gatifloxacino presenta concentraciones inhibitorias mínimas (CIMs) in vitro de 2 µg/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 de ZYPRED® es acetato de prednisolona, o 21-acetato de 11β,17, 21-trihidroxipregna-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 formación de depósitos de fibrina, dilatación capilar y migración fagocitaria de la respuesta inflamatoria aguda, así como la proliferación capilar,

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA**

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.

6.2 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.

6.3 Seguridad Preclínica.*a) Teratogenicidad.*

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 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.

7. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.**7.1 Farmacocinética Clínica.**

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 unen fuertemente a 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

conjugados.

8. DOSIS Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN.

ZYPRED® es sólo para uso oftálmico.

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

En tanto, la dosis usual para prevención y tratamiento de infecciones e inflamaciones postquirúrgicas oculares es instilar 1 gota en el(los) ojo(s) afectado(s), cuatro veces por día durante un máximo de 15 días.

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

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.

9. INTERACCIONES.

No se realizaron estudios específicos de interacciones medicamentosas con **ZYPRED®**. Sin embargo, como es un medicamento de aplicación tópica, se espera que los efectos sean principalmente locales.

Debido a las concentraciones sanguíneas mínimas de gatifloxacino después de la administración ocular ($\leq 5\text{ng/mL}$), no se prevén interacciones sistémicas entre fármacos.

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. Fue asociada con aumentos transitorios de la creatinina sérica en pacientes tratados concomitantemente con ciclosporina sistémica.

No se conocen interacciones del uso de prednisolona tópica oftálmica con otras sustancias.

10. REACCIONES ADVERSAS.

Las reacciones adversas oculares citadas más comúnmente con **ZYPRED®**, por orden de frecuencia, han sido:

- **Muy Comunes (>10%):** ardor, irritación ocular, prurito, dolor ocular.
- **Comunes (>1% y $\leq 10\%$):** visión nublada/borrosa, malestar ocular, aumento de lagrimeo, sensación de cuerpo extraño, sequedad ocular, dolor de cabeza.

Otras reacciones adversas que han sido reportadas en la experiencia clínica con gatifloxacino son: Conjuntivitis papilar (Conjuntivitis no infecciosa), Edema de párpados, Queratitis puntiforme, Alteración del gusto (Disgeusia), Agudeza visual

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

reducida.

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 la aparición de reacciones adversas.

10.1 Experiencia Post-Marketing.

Durante la comercialización de **ZYPRED®** se ha identificado un grupo de reacciones adversas, las cuales han sido reportadas en forma voluntaria por los pacientes, por lo tanto no se puede establecer una relación causal al uso del medicamento.

a) Gatifloxacino:

- **Alteraciones oculares:** Blefaritis, hiperemia conjuntival/ocular, inflamación ocular (incluyendo edema corneal y conjuntival).
- **Alteraciones Gastrointestinales:** Nauseas.
- **Alteración del sistema inmune:** Hipersensibilidad, reacciones anafilácticas y Angioedema (incluyendo edema faríngeo, oral o facial).
- **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** Disnea.
- **Desordenes de la piel y tejido subcutáneo:** Prurito (incluyendo prurito generalizado), Rash, Urticaria.

b) Prednisolona (ADRs adicionales observados con Prednisolona):

- **Alteración del sistema inmune:** Urticaria.
- **Alteraciones oculares:** Catarata subcapsular, Penetración ocular (perforación escleral o corneal), aumento de la presión intraocular, midriasis, Infección ocular (incluyendo infecciones bacterianas, fúngicas y virales).

11. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MAQUINARIAS.

No se recomienda conducir ni manejar herramientas o máquinas si se está utilizando este medicamento, debido a que **ZYPRED®** puede causar visión borrosa transitoria. Debe indicarse al paciente esperar hasta que su visión se haya despejado antes de conducir o usar maquinaria.

12. SOBREDOSIS

Es poco probable que ocurra una sobredosis con el uso de **ZYPRED®** debido a las bajas concentraciones sistémicas después de la aplicación oftálmica y a 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. El paciente debe ser observado cuidadosamente, y dar tratamiento sintomático y de apoyo.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

13. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS.**13.1 Embarazo.**

Categoría de riesgo en el embarazo: C

No hay estudios adecuados y bien controlados con **ZYPRED®** en mujeres embarazadas, por lo que debe ser utilizado con precaución durante el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el eventual riesgo para el feto.

13.2 Lactancia

Gatifloxacino es excretado a través de la leche en ratones, pero no se sabe si esta sustancia se excreta en la leche humana. Tampoco hay certeza si la aplicación tópica ocular de corticosteroides produce absorción sistémica de concentraciones suficientes para ser detectadas en la leche humana. Por lo tanto, se recomienda cautela al administrar **ZYPRED®** en mujeres durante la lactancia.

13.3 Uso Pediátrico.

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

13.4 Uso Geriátrico.

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

13.5 Uso en 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.

14. PRESENTACIÓN.

ZYPRED® es una solución oftálmica isotónica, no tamponada, estéril, opaca y de color blanquecino. Es suministrado en frasco gotario de polietileno de baja densidad con tapa de poliestireno que contiene 6 mL de suspensión oftálmica estéril.

15. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO.

Mantener **ZYPRED®** en su envase original, protegido del calor, luz, humedad y entre 15°C y 30°C.

Mantener el frasco en posición vertical.

Cerrar bien el frasco después de usarlo.

No utilizar **ZYPRED®** después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Mantener fuera del alcance de los niños

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

15. REFERENCIAS.

1. Reference Safety Information – Brazil SPC dated 03/06/2013
2. Prednisolone CCDS v.3
3. Gatifloxacin CCDS v.2.1
4. CSR – Zypred Clinical Study Report Phase I, II, and III
5. Bouzas EA, Karadimas P, Pournaras CJ. Central serous chorioretinopathy and glucocorticoids. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(5):431-448.
6. Chang YS, Weng SF, Chang C, Wang JJ, Wang JY, Jan RL. Associations Between Topical Ophthalmic Corticosteroids and Central Serous Chorioretinopathy: A Taiwanese Population-Based study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(6):4083-4089.
7. Clarke C, Smith SV, Lee AG. A rare association: Cushing disease and central serous chorioretinopathy. *Can J Ophthalmol*. 2017;52(2):e77-e79.
8. Daruich A, Matet A, Dirani A, Bousquet E, Zhao M, Farman N, et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82-118.
9. Kitzmann AS, Pulido JS, Diehl NN, Hodge DO, Burke JP. The incidence of central serous chorioretinopathy in Olmsted County, Minnesota, 1980-2002. *Ophthalmology*. 2008;115(1):169-173.
10. Li Y, You QS, Wei WB, Xu J, Chen CX, Wang YX, et al. Prevalence and associations of central serous chorioretinopathy in elderly Chinese. The Beijing Eye Study 2011. *Acta Ophthalmol*. 2016;94(4):386-90.
11. Liew G, Quin G, Gillies M, Fraser-Bell S. Central serous chorioretinopathy: a review of epidemiology and pathophysiology. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013; 41(2): 201-214.
12. Liu B, Deng T, Zhang J. RISK FACTORS FOR CENTRAL SEROUS CHORIORETINOPATHY. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Retina*. 2016;36(1):9-19.
13. Allergan, Inc. Supporting Document for Central Serous Chlorioretinopathy and Blurred Vision. 2017.
14. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Cobicistat, ritonavir and coadministration with a steroid: risk of systemic corticosteroid adverse effects. Drug Safety Update 2016;10(5):1. <<https://www.gov.uk/drug-safety-update/cobicistat-ritonavir-and-coadminsitration-with-a-steroid-risk-of-systemic-corticosteroid-adverse-effects>>
15. Marzolini C, et al. Cobicistat versus ritonavir boosting and differences in the drug–drug interaction profiles with co-medications. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 1755–58.
16. Jakeman B, et al. Iatrogenic Cushing's syndrome after triamcinolone plus ritonavir-boosted atazanavir. *J Am Pharm Assoc* 2015; 55: 193–97.
17. Saberi P, et al. Inhaled corticosteroid use in HIV-positive individuals taking protease inhibitors: a review of pharmacokinetics, case reports and clinical management. *HIV Medicine* 2013; 14: 519–29.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ZYPRED SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

18. Lewis J, et al. A case of iatrogenic adrenal suppression after co-administration of cobicistat and fluticasone nasal drops. AIDS 2014; 28: 2633–39.
19. Allergan, Inc. Supporting Document for Steroids CYP3A DDI_Justification. 2017