



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TOBRAMICINA - LOTE Prednol

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Corticoides y antiinfecciosos en combinación.

Código ATC: S01CA.

3.1. Farmacodinamia

Tobramicina

Es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos con actividad bactericida. Penetra la membrana celular bacteriana y se une de manera irreversible a la sub-unidad ribosomal 30S. Se cree que dicha unión induce la lectura errónea de la información (codificación) del ARN-mensajero dando lugar a la inserción de aminoácidos incorrectos en la cadena polipeptídica en formación y a la consecuente producción de proteínas anormales que, según sugiere la investigación, se incorporan a la membrana citoplasmática alterando su permeabilidad y favoreciendo con ello la entrada de más moléculas del antibiótico a la célula bacteriana, lo que conduce finalmente a la muerte del microorganismo.

Ha demostrado actividad *in vitro* frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) comunes en infecciones oftálmicas, como:

Gram (+): *Staphylococcus spp.*, incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis* (coagulasa positivos y coagulasa negativos) y algunas especies de *Streptococcus*.

Gram (-): *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.

Loteprednol

Es un corticosteroide sintético no fluorado de uso oftalmológico. Al aplicarse tópicamente a la conjuntiva suprime la respuesta inflamatoria a los agentes mecánicos, químicos e inmunológicos. Aunque no se conoce con precisión su mecanismo de acción, se sabe que los corticoesteroides reducen el edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar y la migración de leucocitos y fagocitos en la respuesta inflamatoria aguda. Adicionalmente, disminuyen la proliferación capilar y de fibroblastos, la





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

deposición de colágeno y la formación de escuras. Se cree que la acción antiinflamatoria podría implicar la interacción con un receptor intracelular que induce la expresión de una proteína específica (lipocortina 1) inhibidora de la actividad de fosfolipasa A₂, enzima que regula la síntesis de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana celular, el cual constituye un precursor de mediadores químicos (leucotrienos y prostaglandinas) de inflamación.

Por sumación de efectos, la administración tópica ocular de la combinación resulta adecuada y conveniente cuando el proceso infeccioso se acompaña de un componente inflamatorio de consideración.

3.2. Farmacocinética

Tobramicina

Absorción

La tobramicina se absorbe muy poco a través de la córnea y la conjuntiva con un pico de concentración de 3 µg/ml en el humor acuoso después de 2 horas y seguido por un rápido descenso tras administración oftálmica de tobramicina 0,3%. Adicionalmente, la absorción sistémica de tobramicina en humanos después de la administración oftálmica es baja. Sin embargo, después de una dosis única de tobramicina oftálmica al 0,3%, se liberan 527 ± 428 µg/ml de tobramicina en las lágrimas. La concentración en la superficie ocular generalmente supera a la CMI de la mayoría de los aislados resistentes (CMIs > 64 µg/ml). Distribución

El volumen sistémico de distribución en humanos es de 0,26 L/kg. La proteína plasmática humana unida a tobramicina es baja, menos del 10%.

Biotransformación

La tobramicina se excreta principalmente en la orina como fármaco inalterado.

Eliminación

La tobramicina se excreta rápidamente y en gran parte en la orina vía filtración glomerular, principalmente como fármaco inalterado. Después de la administración intravenosa en pacientes con peso normal, el aclaramiento sistémico fue de 1,43 ± 0,34 mL/min/kg y disminuyó de forma proporcional a la función renal.

El tiempo de semivida plasmático es de dos horas aproximadamente.

Linealidad

No se ha evaluado la absorción sistémica u ocular con el incremento de las dosis después de administración oftálmica. Por tanto, no se puede determinar la linealidad de la exposición con la dosis oftálmica.

Loteprednol

La biodisponibilidad sistémica del loteprednol tras su administración oftálmica es mínima y carente de importancia clínica. Los estudios de farmacocinética revelan que posterior a la instilación en ambos ojos de 1 gota de loteprednol en suspensión al 0,5% 8 veces diarias por 2 días o 4 veces diarias por 42 días, sus niveles plasmáticos se ubican por debajo del límite de detección (< 1 ng/mL).





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Tobramicina

No se han desarrollado ensayos a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la tobramicina por vía oftálmica. Los ensayos de mutagenicidad *in vivo* e *in vitro* realizados han resultado negativos. Aunque no existen estudios de reproducción con la tobramicina por vía oftálmica, las pruebas realizadas en ratas, ratones y conejos expuestos a dosis sistémicas equivalentes a 33 veces la dosis usual en humanos no mostraron evidencias de teratogenicidad ni trastornos o alteraciones de la fertilidad.

Loteprednol

No se han desarrollado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico del loteprednol.

Las pruebas de mutagenicidad realizadas (ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón y ensayos *in vitro* de linfoma tk de ratón, de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos y test de Ames) mostraron resultados negativos.

Los estudios de reproducción en ratas con dosis orales de loteprednol equivalentes a 60 veces la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) mostraron embriotoxicidad y teratogenicidad (aumento de las pérdidas post-implantación, peso fetal reducido, trastornos de osificación, hendidura palatina, hernia umbilical y ausencia de arteria innominada), al igual que en conejos con dosis 35 veces la DMRH (retardos de osificación, meningocele y anomalía de la arteria carótida izquierda). Sin embargo, no se observaron alteraciones o trastornos de la fertilidad en ratas hembras y machos con dosis 300 y 600 veces, respectivamente, la DMRH.

4. INDICACIONES

Tratamiento de las infecciones asociadas a procesos inflamatorios oculares que respondan a esteroides, producidas por gérmenes susceptibles a tobramicina.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Suspensión oftálmica (Tobramicina 0,3% - Loteprednol 0,5%)

1 ó 2 gotas en el ojo afectado cada 4 - 6 horas. En condiciones severas instilar cada 1 - 2 horas hasta observar mejoría, a partir de lo cual se reduce la frecuencia de administración.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal/ hepática

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Lavar bien las manos antes de cada aplicación.

Agitar antes de usar para homogenizar la suspensión.

Inclinar la cabeza hacia atrás e instilar la dosis prescrita en el fondo de saco conjuntival del ojo afectado mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.

Para prevenir la posible absorción del fármaco a través de la mucosa nasal se debe presionar (ocluir) el conducto nasolagrimal con el dedo por 2 a 3 minutos después de la administración.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

No aplicar en exceso, con mayor frecuencia, ni por más o menos tiempo del indicado por el médico.

Si además de este producto se usan concomitantemente otros medicamentos por vía oftálmica, la aplicación de éstos debe espaciarse al menos 5 minutos. Si uno de los productos es ungüento, deberá administrarse de último.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Relacionadas con tobramicina

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea.

Trastornos oculares

Frecuentes: Hiperemia conjuntival, prurito palpebral.

Poco frecuentes: Trastornos visuales, visión borrosa, dolor ocular, queratitis, abrasión corneal, edema conjuntival, edema palpebral, eritema palpebral, prurito ocular, lacrimación, ojo seco.

Frecuencia no conocida: Irritación ocular, alergia ocular, prurito en el párpado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Urticaria, dermatitis; prurito, piel seca, leucodermia, madarosis.

Frecuencia no conocida: Erupción, eritema multiforme, síndrome de Stevens Johnson.

Relacionadas con Loteprednol

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea.

Trastornos oculares

Frecuentes: Trastornos corneales, secreción, epifora, resequedad ocular, ardor, sensación de cuerpo extraño, hiperemia conjuntival, picazón, presión intraocular aumentada.

Poco frecuentes: Visión borrosa o anormal, irritación y/o dolor ocular, quemosis, conjuntivitis, queratoconjuntivitis, papilas conjuntivales, eritema palpebral, iritis, fotofobia, uveítis, glaucoma con daño del nervio óptico, formación de catarata subcapsular posterior, infecciones oculares secundarias.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: Rinitis, faringitis.

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web:
<http://www.inhrr.gob.ve/ram1.php>.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Medicamentos para el glaucoma y antimuscarínicos (Atropina).

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Debido a la presencia de tobramicina la aplicación del producto previo a una toma de muestra o frotis ocular para el cultivo bacteriológico puede dar lugar a resultados alterados o falsos negativos.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que existe evidencia clínica de sensibilidad cruzada entre antibióticos aminoglucósidos, antes de iniciar un tratamiento con tobramicina debe investigarse en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad tras la administración sistémica, tópica u oftálmica de otros aminoglucósidos.

En pacientes tratados con tobramicina por vía sistémica se han observado reacciones adversas graves como ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque tales reacciones no se han descrito tras la administración oftálmica, no debe descartarse su posibilidad.

El uso prolongado de tobramicina oftálmica puede causar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

En los estudios de susceptibilidad bacteriana, la tobramicina mostró resistencia cruzada con la gentamicina, con excepción a los microorganismos: *Acinetobacter calcoaceticus variedad Anitratum* y *pseudomona aeruginosa*, resistente a la gentamicina, usualmente conservan su susceptibilidad a la tobramicina.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Si no se observa mejoría de los síntomas tras 2 días de tratamiento, se debe re-evaluar la condición.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos, incluido el loteprednol, puede suprimir la respuesta inmune y, como resultado, aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias (virales, micóticas y bacterianas), exacerbar una infección pre-existente y enmascarar sus signos clínicos.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

Las infecciones fungoides de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse durante los tratamientos con esteroides de uso oftálmico a largo plazo.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede provocar catarata sub-capsular posterior, aumentos de la presión intraocular, glaucoma, lesión del nervio óptico y alteraciones de la agudeza y del campo visual.

Durante tratamientos prolongados (10 días o más) con loteprednol se debe vigilar periódicamente la presión intraocular del paciente.

En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica el uso de corticosteroides oftálmicos aumenta el riesgo de perforación.

El uso de corticosteroides después de una cirugía de catarata puede retardar la cicatrización.

Usar con precaución en pacientes con queratitis o lesiones del epitelio ocular, predisposición al aumento de presión intraocular y formación de cataratas (p.e. diabéticos) y enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea y la esclerótica.

La eficacia y seguridad del loteprednol en menores de 18 años no ha sido establecida.

Se debe advertir a los pacientes que si durante el uso del producto la condición se agrava o aparecen signos de hipersensibilidad local o sistémica se debe interrumpir el tratamiento de inmediato e informar al médico.

Durante el tratamiento se debe evitar el uso de lentes de contacto.

8.2. Embarazo

Aunque en los estudios con animales de experimentación no se observaron efectos adversos fetales con la administración sistémica de tobramicina, hubo evidencias de teratogenicidad y fetotoxicidad con la administración oftálmica de loteprednol. Por ello, y dado que no existen estudios adecuados que demuestren la seguridad de dichos principios tras su administración oftálmica en mujeres embarazadas, el uso de la combinación durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Aunque no se conoce si la tobramicina y el loteprednol administrados por vía oftálmica se excretan en la leche materna, la escasa absorción sistémica de ambos hace poco probable que ello, en caso de ocurrir, represente un riesgo para el lactante. Su uso durante la lactancia, no obstante, dependerá de la consideración del balance beneficio/riesgo.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.





Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041
Teléfono: (0058 212) 219 1622
<http://www.inhrr.gob.ve>

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a otros aminoglucósidos.
Enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva (queratitis epitelial por herpes simple, varicela) e infección por hongos o micobacterias.
Cataratas.
Glaucoma de ángulo abierto.
Menores de 18 años.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración tópica ocular de tobramicina o loteprednol. La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para un producto oftálmico dificulta que ello ocurra. No cabe esperar que se produzca alguna manifestación local o sistémica distinta a las reportadas con el uso de dosis terapéuticas.

10.2. Tratamiento

Lavar el ojo con abundante agua tibia.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

El uso prolongado o indiscriminado puede ocasionar la aparición de gérmenes resistentes.

Para evitar la contaminación del producto, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

Agite antes de usar.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2017



Gobierno Bolivariano
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene
"Rafael Rangel"

