

TOBRABIOTIC® D

TOBRAMICINA 0.3 % - DEXAMETASONA 0.1 %

SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

“Agitar antes de utilizar”

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN

Cada 100 ml de suspensión oftálmica TOBRABIOTIC® D contiene:

Tobramicina 0.30 g, Dexametasona 0.10 g

Excipientes: Sulfato de sodio anhidro, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Cloruro de benzalconio, Edetato cálcico disódico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua para inyectable c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio, Antiinfeccioso.

Código ATC: S01C A01

INDICACIONES

- TOBRABIOTIC® D está indicado para la prevención y tratamiento de la inflamación y la prevención de la infección asociadas con la cirugía de cataratas, en adultos y en niños a partir de los 2 años de edad.

- TOBRABIOTIC® D está indicado para tratar condiciones inflamatorias oculares que responden a los corticosteroides, y en las que existe una infección bacteriana o un riesgo de infección ocular bacteriana en la que esté indicada la Tobramicina.

- Los esteroides tópicos oculares están indicados en condiciones inflamatorias de los párpados y la conjuntiva bulbar, la córnea y el segmento anterior del globo ocular, que se presenten en el contexto de una conjuntivitis infecciosa y en las que es aceptado el uso de corticosteroides para disminuir el edema y la inflamación. También está indicado en uveítis crónica anterior y en heridas de la córnea debidas a quemaduras químicas, por radiación o térmicas, o por penetración de cuerpos extraños.

- El uso combinado de un corticoide con una droga anti-infecciosa está indicado cuando el riesgo de una infección ocular superficial es elevado, o cuando existe un elevado número de bacterias en la superficie ocular.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de acción:

Los corticosteroides tópicos son efectivos en condiciones inflamatorias agudas de la conjuntiva, esclerótica, córnea, párpados, iris y segmento anterior del globo, así como en condiciones oculares alérgicas. Los corticosteroides actúan en diferentes aspectos del proceso inflamatorio incluyendo la inhibición del edema, la migración de leucocitos, así como la proliferación capilar y fibroblástica, entre otros.

La Dexametasona es un corticoide más potente y más soluble que la hidrocortisona o la prednisolona, para la terapia tópica. Los corticoides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes y pueden retrasar o retardar la cicatrización. Dado que los corticoides pueden inhibir el mecanismo de defensa del cuerpo contra la infección, un medicamento antimicrobiano concomitante puede ser usado cuando esta inhibición es considerada clínicamente significativa.

La Tobramicina es un antibiótico aminogluósido bactericida, potente, de amplio espectro y rapidez de acción. Actúa principalmente sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis y unión de los polipéptidos en el ribosoma.

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información listada a continuación proporciona solamente una orientación aproximada sobre la susceptibilidad a la Tobramicina. Se enumeran las especies bacterianas que fueron recuperadas de infecciones externas del ojo tales como las observadas en conjuntivitis.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo. Para especies seleccionadas, la información local sobre resistencia es deseable, particularmente al tratar infecciones severas.

| |
|---|
| Especies generalmente sensibles |
| <i>Microorganismos Aeróbicos Gram-positivos:</i> |
| Bacillus megaterium |
| Bacillus pumilus |
| Corynebacterium macginleyi |
| Corynebacterium pseudodiphtheriticum |
| Kocuria kristinae |
| Staphylococcus epidermidis (coagulasa positiva y negativa) |
| Staphylococcus aureus (methicilina susceptible – MSSA) |
| Staphylococcus haemolyticus (methicilina susceptible - MSSH) |
| <i>Microorganismos Aeróbicos Gram-negativos:</i> |
| Acinetobacter calcoaceticus |
| Acinetobacter junii |
| Acinetobacter ursingii |
| Citrobacter koseri |
| Enterobacter aerógenos |
| Escherichia coli |
| H. aegyptius |
| Haemophilus influenzae |
| Klebsiella oxytoca |
| Klebsiella pneumoniae |
| Moraxella catarrhalis |
| Moraxella osloensis |
| Moraxella lacunata |
| Morganella morgani |
| Algunas especies de Neisseria |
| Proteus mirabilis |
| La mayoría de las cepas Proteus vulgaris |
| Pseudomonas aeruginosa |
| Serratia liquificiens |
| Especies con las que pueden presentarse problemas de resistencia adquirida |
| Acinetobacter baumannii |
| Bacillus cereus |
| Bacillus thuringiensis |
| Kocuria rhizophila |
| Staphylococcus aureus (resistente a metilicina – MRSA) |
| Staphylococcus haemolyticus (resistente a metilicina – MRSA) |
| Otros Staphylococcus, coagulase negativos spp. |
| Serratia marcescens |
| Microorganismos con resistencia intrínseca |
| <i>Microorganismos Aeróbicos Gram-positivo:</i> |
| Enterococcus faecalis |
| Streptococcus mitis |
| Streptococcus pneumoniae |
| Streptococcus pyogenes |
| Streptococcus sanguis |
| Chryseobacterium indologenes |

| |
|---|
| <i>Microorganismos Aeróbicos Gram-negativo:</i> |
| Haemophilus influenzae |
| Stenotrophomonas maltophilia |
| Bacteria Anaeróbica |
| Propionibacterium acnes |

Estudios sobre susceptibilidad bacteriana demuestran que, en algunos casos, microorganismos resistentes a gentamicina retienen susceptibilidad a Tobramicina.

No se ha establecido la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) específica para la asociación Tobramicina-Dexametasona. En estudios experimentales la Dexametasona demostró una farmacocinética independiente de la dosis.

Estudios in vitro e in vivo publicados, mostraron que la Tobramicina ejerce un efecto post antibiótico prolongado, que efectivamente suprime el crecimiento bacteriano a pesar de las concentraciones bajas de suero.

En estudios de administración sistémica de Tobramicina se reportaron concentraciones máximas más elevadas con regímenes de dosificación única al día comparados con regímenes de múltiple dosificación diaria. Sin embargo, el peso de la evidencia corriente sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es igualmente eficaz que la dosificación múltiple diaria. La Tobramicina exhibe una eliminación antimicrobiana dependiente de la concentración y mayor eficacia con crecientes niveles de antibiótico por encima de la concentración mínima bactericida (MIC).

Población geriátrica

En general no se observaron diferencias clínicas de seguridad o eficacia, entre las poblaciones de ancianos y otros adultos.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de la suspensión oftálmica de Dexametasona – Tobramicina en niños fue establecida por experiencia clínica, pero los datos disponibles son limitados.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La Tobramicina es escasamente absorbida a través de la córnea y la conjuntiva cuando es administrada por vía tópica ocular. Luego de la administración tópica de Tobramicina 0.3% se alcanza a las 2 horas una concentración pico de 3 ug/mL en el humor acuoso seguida de una rápida reducción en dicha concentración.

Sin embargo, a los 2 minutos de la dosificación ocular la concentración de Tobramicina en las lágrimas en general excede la MIC de los patógenos aislados más resistentes (MICs > 64 ug/ml).

Las concentraciones pico de Dexametasona en humor acuoso, después de la administración tópica ocular, se alcanzan aproximadamente a las 2 horas, con un valor medio de 32 ng/mL.

La absorción sistémica de Tobramicina después de la administración tópica ocular fue escasa con concentraciones en plasma en general por debajo del límite de cuantificación. Se observaron concentraciones en plasma de Dexametasona, pero eran muy bajas, con todos los valores inferiores a 1 ng/mL, después de la administración tópica ocular.

La biodisponibilidad de Dexametasona oral varió del 70 al 80% en individuos normales y pacientes.

Biotransformación

La Tobramicina no se metaboliza mientras que la Dexametasona es principalmente metabolizada a 6P-hidroxi-dexametasona junto con el metabolito menor, 6P-hidroxi-20-dihidroxi-dexametasona.

Eliminación

La Tobramicina es excretada rápida y extensivamente en la orina por filtración glomerular y primariamente como la droga, sin modificar. La eliminación sistémica de Tobramicina fue de 1.43 ± 0.34 mL/min/kg para pacientes con un peso normal, tras la administración intravenosa y su eliminación sistémica se reduce proporcionalmente a la función renal. La vida media para Tobramicina es de aproximadamente 2 horas.

Tras la administración sistémica, la eliminación de Dexametasona es de 0.125 L/hr/kg con 2.6% de la dosis recuperada como droga no modificada, mientras el 70% de la dosis es recuperada como metabolitos. La vida media reportada es de 3 a 4 horas, pero se observó que ésta es ligeramente más prolongada en hombres.

Uso en pediatría

Los aminogluósidos, incluyendo la Tobramicina ocular tópica, han sido comúnmente usados en niños, y neonatos para tratar infecciones severas Gram-negativas. La farmacología clínica de Tobramicina en niños fue descrita después de la administración

sistémica. La farmacocinética de la Dexametasona en pediatría parece no diferir de los adultos tras la dosificación intravenosa.

Datos pre-clínicos de seguridad

Datos pre-clínicos no revelaron un peligro especial para los humanos por la exposición ocular tóxica a Tobramicina, en base a estudios convencionales de toxicidad ocular tóxica de dosis repetida, en estudios de genotoxicidad o carcinotoxicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo ancianos

Dosis habitual: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival cada 4 a 6 horas. Durante las 24 a 48 horas iniciales, la dosis puede ser incrementada a 1 ó 2 gotas cada 2 horas. La frecuencia debe disminuirse gradualmente teniendo en cuenta el mejoramiento de los signos clínicos. No debe discontinuarse la terapia prematuramente.

En enfermedad severa: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival cada hora hasta que esté controlada la inflamación, y gradualmente reducir la frecuencia a 1 ó 2 gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días.

En cirugía de cataratas: la dosis es de 1 gota 4 veces al día, desde el día de la cirugía y durante 24 días como máximo. El tratamiento puede iniciarse el día antes de la cirugía con 1 gota 4 veces al día, continuando con 1 gota 4 veces al día durante 23 días como máximo. De ser necesario, la frecuencia puede incrementarse hasta 1 gota cada 2 horas para los primeros 2 días de tratamiento.

Se recomienda realizar un monitoreo rutinario de la presión intraocular.

Uso en niños

Se puede usar TOBRABIOTIC® D en niños de 2 años de edad y mayores en la misma dosis que en los adultos.

La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no fueron establecidas.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática y renal

TOBRABIOTIC® D no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de Tobramicina y Dexametasona después de la administración tóxica de este producto, el ajuste de dosis no se considera necesario.

Modo de administración

SOLO PARA USO OCULAR.

Agitar bien el frasco antes de usar.

Para evitar contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, hay que tomar cuidado de no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con la punta del gotero.

Se recomienda cerrar suavemente el párpado y ocluir el punto nasolagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y favorecer la reducción de los efectos colaterales sistémicos.

En el caso de una terapia concomitante con otros productos oftálmicos tóxicos, éstos deberán administrarse con 10 minutos de diferencia. Las pomadas oftálmicas deben aplicarse en último lugar.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en:

- hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún otro componente del medicamento,
- queratoconjuntivitis herpética,
- vaccínea, varicela y otras enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva,
- infecciones oculares micobacterianas,
- enfermedades por hongos de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Algunos pacientes pueden presentar hipersensibilidad a los aminoglicósidos tóxicos. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, enrojecimiento de la piel, anafilaxis, reacciones anafilácticas o reacciones bullosas. Si se produce una reacción de hipersensibilidad durante el uso del medicamento, debe discontinuarse su uso.

- Puede producirse hipersensibilidad cruzada con otros aminoglicósidos, y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se vuelven sensibles a Tobramicina tóxica puedan también ser sensibles a otros aminoglicósidos tóxicos y/o sistémicos.

- Reacciones adversas serias, incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad, se produjeron en pacientes que recibían terapia de aminoglicósidos sistémicos. Se recomienda precaución en el uso concomitante.

- El uso prolongado de esteroides puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño del nervio óptico, defectos en la agudeza visual y el campo de visión con

posterior formación de catarata sub-capsular. En pacientes que reciben terapia prolongada de corticosteroide oftálmico, la presión intraocular debe verificarse en forma rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroides puede ser mayor en niños y puede producirse más temprano que en adultos.

- El síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociada con absorción sistémica de Dexametasona oftálmica puede ocurrir tras una terapia intensiva o prolongada en pacientes con predisposición, incluso niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino que debe hacerse de manera progresiva.

- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y promover la instalación de infecciones bacterianas, virales, por hongos o parasitarias, y enmascarar los signos clínicos de infección.

- Se debería considerar la posibilidad de infecciones fúngicas en pacientes con ulceración corneal persistente. De producirse, se deberá discontinuar la terapia con corticosteroides.

- El uso prolongado de antibióticos, como Tobramicina, puede resultar en un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De producirse sobreinfección, deberá iniciarse una terapia apropiada.

- Los corticosteroides tópicos oftálmicos pueden retardar la curación de la lesión corneal. Los AINES tópicos son también conocidos por retardar o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede retrasar la cicatrización.

- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, se sabe que existe el riesgo de perforaciones corneales con el uso de corticosteroides tópicos.

- El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular. TOBRABIOTIC® D contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación del ojo y es conocido por decolorar las lentes de contacto blandas. Evitar el uso con lentes de contacto blandas. En el caso de que se les permita a los pacientes el uso de lentes de contacto, hay que indicarles que deben remover las lentes de contacto antes del uso de este medicamento y esperar al menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

INTERACCION CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

AINES: el uso concomitante de esteroides tópicos y AINES tópicos pueden incrementar la dificultad de la curación de la córnea.

Ritonavir: en pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones de Dexametasona en plasma pueden incrementarse.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la Tobramicina en la fertilidad humana o animal. Los datos clínicos para evaluar el efecto de la Dexametasona sobre la fertilidad son limitados.

Embarazo

No hay datos o hay una limitada cantidad de datos sobre el uso ocular tóxico de Tobramicina y Dexametasona en mujeres embarazadas. Tobramicina atraviesa la placenta tras una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. El uso prolongado o repetido de corticoide durante el embarazo ha sido asociado con un riesgo incrementado de retraso del crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados en relación a signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva después de la administración sistémica de Tobramicina y Dexametasona. Estos se observaron en exposiciones consideradas excesivas en cuanto a la dosificación máxima en humanos para el uso materno del producto. No se ha demostrado que la Tobramicina induzca teratogenicidad en ratas o conejos. La administración ocular de Dexametasona 0.1% resultó en anomalías fetales en conejos.

Debido a la ausencia de datos controlados, TOBRABIOTIC® D no debe ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

La Tobramicina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica. No existen datos disponibles sobre el paso de Dexametasona a la leche humana. Se desconoce si la Tobramicina y Dexametasona son excretadas en la leche humana después de la administración ocular tóxica. Es improbable que la Tobramicina y la Dexametasona sean detectables en la leche humana. Dado que no puede excluirse la exposición en el lactante, es necesario que se tome una decisión sobre si se discontinúa

el amamantamiento y si se discontinúa/abstiene de la terapia, considerando el beneficio del amamantamiento para el bebé y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La visión temporalmente borrosa u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir vehículos o usar máquinas. Si la visión borrosa se produce tras la instilación, el paciente necesita esperar que se aclare la visión antes de conducir vehículos o usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), no frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) muy raros (<1/10.000) y desconocido (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo – frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

| Clasificación de Órgano- Sistema | Reacciones Adversas |
|----------------------------------|---|
| Trastornos del ojo | <i>Poco común:</i> aumento de la presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, incomodidad ocular, irritación ocular. <i>Rara:</i> queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hipermia ocular. |
| Trastornos gastrointestinales | <i>Rara:</i> disgeusia |

Reacciones adversas adicionales identificadas en post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

| Clasificación de Órgano- Sistema | Reacciones Adversas |
|---|--|
| Trastornos del sistema inmunológico | Reacción anafiláctica, hipersensibilidad |
| Trastornos del sistema nervioso | Vértigo, cefalea |
| Trastornos del ojo | Edema palpebral, eritema palpebral, midriasis, lagrimeo incrementado |
| Trastornos gastrointestinales | Náusea, incomodidad abdominal |
| Trastornos de la piel y tejido subcutáneo | Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara prurito. |

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farma-covigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS

Debido a las características de este producto, no se espera ningún efecto tóxico con una sobredosis ocular, o en la ingesta accidental del contenido de un frasco del producto.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

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

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

MODO DE CONSERVACION

Conservar a una temperatura entre 10°C y 30°C.

PRESENTACION

Estuche conteniendo un envase de 5 ml de suspensión oftálmica estéril.

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud y desarrollo Social.

Certificado N° 49.466

DENVER FARMA S.A.

Natalio Querido 2285 (B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.

Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico