

Lopred Biotic

Loteprednol Etabonato Tobramicina

Suspensión Oftálmica Estéril
Industria Argentina - Venta bajo receta



Fórmula: Cada 100 ml de suspensión, contiene: Loteprednol etabonato 0,500 g; Tobramicina base 0,300 g.

Excipientes: Tyloxapol; Polivinilpirrolidona; Glicerina; Fosfato disódico anhidro; Fosfato monosódico dihidrato; Cloruro de benzalconio; Edetato disódico dihidrato; Hidróxido de sodio y/o Ácido Sulfúrico; Agua purificada.

Acción Terapéutica: Lopred Biotic combina un antiinflamatorio esteroide oftálmico (Loteprednol etabonato) y un antibiótico aminoglucósido (Tobramicina). Código ATC: S01CA

Indicaciones: está indicado para el tratamiento de las afecciones oculares inflamatorias que responden a los corticoesteroides, y donde existe una infección bacteriana sobre la superficie ocular o riesgo de padecerla.

Loteprednol está indicado para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias de párpados y conjuntiva bulbar, córnea y segmento anterior del globo ocular incluyendo conjuntivitis alérgica, acné rosácea, queratitis punctata superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis y casos de conjuntivitis infecciosa en los que sea beneficioso reducir el edema y la inflamación y en los que se justifiquen los riesgos del uso de agentes corticoesteroides. Asimismo está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior crónica y las heridas corneales provocadas por agentes químicos, radiación o quemaduras, o por la penetración de cuerpos extraños.

El uso combinado con un agente antiinfeccioso está indicado en aquellos casos en donde existe un alto riesgo de infección en la superficie ocular.

La tobramicina es una antibiótico efectivo contra los siguientes microorganismos patógenos: *Staphylococcus*, incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis* (coagula positivos y coagula negativos) incluyendo las cepas resistentes a la penicilina. *Streptococcus* incluyendo algunas especies del grupo A beta hemolíticos, algunas especies no hemolíticas, y *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, numerosas cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* y *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*

Características Farmacológicas:

Acción Farmacológica: los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes causales y probablemente retardan la cicatrización. Inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, todos ellos fenómenos asociados con la inflamación. Si bien no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los corticoesteroides a nivel oftálmico, se cree que actúan por inducción de las proteínas inhibitorias de la fosfolipasa A2 -denominadas lipocortinas-, quienes controlarían la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el ácido araquidónico. El ácido araquidónico es liberado por la fosfolipasa A2 de la membrana de los fosfolípidos.

Los corticoesteroides pueden incrementar la presión intraocular.

Tobramicina, el antibiótico que forma parte de la formulación, pertenece a los aminoglucósidos. Su efectividad terapéutica se debe a su capacidad para alcanzar altas concentraciones dentro de las células bacterianas. Es un agente bactericida; su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de proteínas bacterianas (se une a los ribosomas de la célula bacteriana, ocasionando la transcripción incorrecta del ARN mensajero). Es un antiinfeccioso con actividad sobre una amplia variedad de microorganismos, entre los que se incluyen: *Staphylococcus*, incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis* (coagula positivos y coagula negativos) incluyendo las cepas resistentes a la penicilina. *Streptococcus* incluyendo algunas especies del grupo A-beta hemolíticos, algunas especies no hemolíticas, y *Streptococcus pneumoniae*. *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morganii*, numerosas cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* y *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.Z

Farmacocinética:

No existen datos disponibles sobre la extensión de la absorción sistémica de Loteprednol etabonato + tobramicina, sin embargo se conoce que la absorción sistémica puede ocurrir con drogas aplicadas tópicamente a nivel oftálmico.

Loteprednol etabonato es estructuralmente similar a otros corticoesteroides pero carece del grupo cetona en la posición 20. Es altamente soluble en lípidos, lo que favorece su penetración en las células. La síntesis de Loteprednol etabonato se realiza mediante modificaciones estructurales de compuestos relacionados a la prednisolona para que sufra una biotransformación previsible a metabolitos inactivos. En base a estudios de biotransformación preclínicos in vivo e in vitro, Loteprednol etabonato sufre un extenso metabolismo formando metabolitos inactivos de ácido carboxílico. El estudio de la biodisponibilidad con la administración de una gota de Loteprednol 0,5% en cada ojo ocho veces por día durante 2 días o cuatro veces por día durante 42 días demostró que las concentraciones plasmáticas de Loteprednol etabonato y su metabolito inactivo primario estuvieron por debajo del límite cuantificable de detección en todos los momentos de determinación, lo que sugiere una absorción sistémica limitada (menos de 1 ng/ml).

Tobramicina: luego de 1-2 horas de su aplicación tópica en suspensión oftálmica se obtuvieron concentraciones considerablemente altas en el humor acuoso. Está bastante por encima de la CIM90 para la mayoría de los patógenos oculares.

El hallazgo que tobramicina evidenció un nivel en suero considerablemente bajo después de una aplicación repetitiva en el saco conjuntival, debe relacionarse con su baja incidencia de efectos colaterales sistémicos por esta vía de administración. Cuando los aminoglucósidos son administrados por vía intramuscular o intravenosa pueden causar ototoxicidad y nefrotoxicidad; sin embargo, se ha establecido muy bien que los aminoglucósidos oftálmicos tópicos no se absorben en la sangre por lo que no se ha asociado a nefrotoxicidad ni ototoxicidad.

Posología:

La dosis se ajustará, según criterio clínico, a las características de cada paciente. Como posología media de orientación se sugiere: 1 a 2 gotas de Lopred Biotic en el saco conjuntival del (de los) ojo(s) afectado(s) cada 4 a 6 horas. De acuerdo con el cuadro clínico durante las primeras 24 a 48 horas, puede administrarse cada 1 a 2 horas, reduciendo gradualmente a medida que mejoran los signos clínicos. No debe interrumpirse el tratamiento antes de lo indicado por el profesional. La prescripción inicial no podrá ser superior a 20 ml. En caso de continuar con el tratamiento más allá de la primera prescripción se deberán realizar nuevos estudios.

Modo de Administración:

Antes de aplicar la suspensión oftálmica, lavarse bien las manos.

Agitar bien la suspensión antes de su instilación. Inclinar la cabeza hacia atrás, separar el párpado inferior del ojo dejando caer 1 gota en el saco conjuntival inferior, tratando de mantener el ojo abierto (evite tocar la punta del frasco). Luego ocluir los ojos durante 1 a 2 minutos y abrirlos, al finalizar el procedimiento volver a lavarse las manos para eliminar restos de medicamento.

Para prevenir la contaminación del producto, se debe cuidar que el pico del aplicador no entre en contacto con ninguna superficie. En el caso que el paciente hubiera olvidado aplicar una dosis, la misma debe ser aplicada en cuanto el paciente percibiera la omisión, pero no debe hacerlo si está próxima la hora de la siguiente aplicación. No deben duplicarse las dosis. El producto es elaborado en condiciones estériles. Los pacientes deben evitar que el pico del gotero entre en contacto con cualquier superficie, ya que esto puede contaminar la suspensión.

Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico.

Al igual que con todos los productos oftalmológicos que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes no deben usar lentes de contacto blandas durante la aplicación de Lopred Biotic.

Se sugiere descartar el medicamento con el contenido sobrante una vez concluido el tratamiento.

Contraindicaciones

Lopred Biotic está contraindicado en individuos con hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula y a otros corticoesteroides.

Lopred Biotic, como otros fármacos oftálmicos que combinan corticoesteroides con antimicrobianos, está contraindicado en las enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva, incluyendo la queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica), varicela y varicela, así como también las infecciones micobacterianas del ojo y las micosis de las estructuras oculares.

Advertencias:

No inyectar. No ingerir. Para uso tópico oftálmico únicamente. No utilizar si la banda de seguridad en la tapa está ausente o dañada.

El uso prolongado de corticoesteroides puede causar glaucoma con daños para el nervio óptico, defectos de la agudeza visual y campo visual así como formación de catarata subcapsular posterior. Los esteroides deben ser usados con precaución en presencia de glaucoma. Algunos pacientes pueden desarrollar sensibilidad a la aplicación tópica de aminoglucósidos. Si se produce una reacción de este tipo discontinuar el

tratamiento y consultar al médico.

El uso de corticosteroides por tiempo prolongado puede suprimir la respuesta inmunitaria del huésped, incrementando así el riesgo de infecciones oculares secundarias.

En aquellas patologías que provocan un adelgazamiento de la córnea o esclera, se han observado perforaciones causadas por el uso de esteroides tópicos.

En cuadros purulentos agudos del ojo, los esteroides pueden enmascarar una infección o exacerbar la infección existente.

La utilización de esteroides oculares puede prolongar el curso y exacerbar la severidad de muchas infecciones virales del ojo (incluyendo herpes simple). El empleo de un corticosteroide en el tratamiento de pacientes con antecedentes de herpes simple requiere proceder con gran precaución. El uso de esteroides después de una cirugía de catarata puede retardar la cicatrización.

Es recomendable determinar la presión intraocular si se administra Lopred Biotic durante 10 días o más tiempo.

Antes de continuar el tratamiento más allá de los 14 días, se recomienda un estudio oftalmológico que incluya examen biomicroscópico con lámpara de hendidura y si fuese apropiado coloración con fluoresceína.

Precauciones:

Para uso oftálmico únicamente.

Si la sintomatología no mejora luego de 2 días de tratamiento, el paciente deberá ser evaluado nuevamente.

Si el producto se utiliza por 10 o más días, controlar la presión intraocular, aún cuando resulte un procedimiento difícil en niños o pacientes que no cooperan.

Antes de continuar el tratamiento por más de 14 días se recomienda un estudio oftalmológico con examen biomicroscópico con lámpara de hendidura y si es necesario coloración con fluoresceína. Las infusiones fúngicas de la córnea son particularmente proclives a desarrollarse en coincidencia con el uso prolongado de agentes esteroides locales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de infección fúngica ante cualquier ulceración corneal persistente cuando se haya utilizado o se esté usando un esteroide. Cuando se considere apropiado, deberá efectuarse un cultivo fúngico.

Tanto como con otras formulaciones con antibióticos, el uso prolongado puede producir el sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una superinfección, se deberá iniciar el tratamiento correspondiente. Así mismo puede desarrollarse sensibilidad cruzada a otros antibióticos aminoglucósidos. Si se desarrolla hipersensibilidad con este producto, discontinuar el uso e iniciar la terapia correspondiente.

El producto es elaborado en condiciones estériles. Los pacientes deben evitar que el pico

del gotero entre en contacto con cualquier superficie, ya que esto puede contaminar la suspensión. Si aparece dolor o si el enrojecimiento, la picazón o la inflamación empeoran, el paciente debe consultar al médico.

Al igual que con todos los productos oftalmológicos que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes no deben usar lentes de contacto blandas durante la aplicación de Lopred Biotic.

Carcinogénesis: No se han efectuado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de Loteprednol etabonato o Tobramicina. Loteprednol etabonato no resultó genotóxico en pruebas in vitro e in vivo (test de Ames, ensayo de linfoma murino tk, test de aberración cromosómica en linfocitos humanos, test del micronúcleo murino con una dosis única). El tratamiento oral de ratas machos y hembras con dosis de hasta 50 mg/kg/día y 25 mg/kg/día de Loteprednol etabonato, respectivamente (equivalente a 500 y 250 veces la dosis clínica máxima, respectivamente) antes y durante la fase de copulación no modificó la fertilidad de ambos sexos.

Embarazo: estudios en ratas y conejos hembras tratados con Loteprednol etabonato en dosis orales de 5 y 3 mg/kg/día (50 y 30 veces la dosis clínica máxima diaria para ratas y conejos durante el período de organogénesis demostraron que Loteprednol no es teratogénico.

La administración oral a ratas de 50 mg/kg/día de Loteprednol etabonato (500 veces la dosis clínica máxima diaria-dosis tóxica para la madre) desde el final del embarazo hasta la finalización de la lactancia provocó una disminución del crecimiento y de la sobrevivencia de las crías. Sin embargo no se observaron efectos adversos en las crías con dosis hasta 5 mg/kg/día (50 veces la dosis clínica máxima diaria).

La administración parenteral de hasta 100 mg/kg/día de tobramicina (1700 veces la dosis clínica máxima diaria) a ratas y conejos no demostró provocar daño fetal.

No existen estudios adecuados bien controlados en mujeres embarazadas.

Lopred Biotic sólo puede utilizarse durante el embarazo cuando el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

Lactancia: se desconoce si la administración tópica oftálmica de corticosteroides puede producir una absorción sistémica suficiente para detectar la sustancia en la leche materna. Los esteroides administrados por vías sistémicas son detectados en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos indeseables en el lactante. Deberán extremarse las precauciones cuando se indique Lopred Biotic a mujeres en período de lactancia.

Empleo en pediatría: la seguridad y efectividad de Lopred Biotic no han sido establecidas en niños.

Reacciones Adversas:

Los eventos adversos con la combinación pueden atribuirse al corticosteroide, al antibiótico o ambos.

Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de esteroides incluyen aumento de la presión intraocular posiblemente asociada con daño del nervio óptico, defectos de la agudeza y campo visual, formación de catarata subcapsular posterior, infección ocular secundaria y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o la esclera.

Las reacciones adversas oculares observadas en estudios clínicos tratados con Loteprednol etabonato suspensión oftálmica incluyeron: inyección ocular (20% aprox.), queratitis punctata superficial (15%), en el 5 a 15% de los pacientes aumento de la presión ocular, visión anormal/borrosa, sensación de quemazón a la instilación, quemosis (edema conjuntival), secreción, ojos secos, epifora (lagrimeo), sensación de cuerpo extraño, picazón, enrojecimiento y fotofobia.

Otras reacciones adversas oculares informadas en menos del 5% de los pacientes incluyen conjuntivitis, anomalías de la córnea, eritema palpebral, queratoconjuntivitis, irritación/dolor/malestar ocular, papilas y uveítis. Algunos de estos eventos eran similares a la enfermedad ocular subyacente que estaba siendo tratada.

En menos del 15% de los pacientes se produjeron reacciones adversas no oculares como cefaleas (14%), otros eventos fueron rinitis y faringitis.

En un conjunto de estudios aleatorios controlados de pacientes tratados durante 28 o más días con Loteprednol etabonato, la incidencia de aumento significativo de la presión intraocular (10 mmHg) fue del 2% entre los pacientes tratados con Loteprednol etabonato, del 7% entre los pacientes tratados con prednisolona acetato al 1% y del 0,5% entre los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentemente asociadas a Tobramicina oftálmica, presentadas en más del 4% de los pacientes fueron hipersensibilidad y toxicidad ocular localizada, incluyendo picazón e hinchazón de los párpados, eritema conjuntival. Eventos similares pueden desarrollarse con el uso tópico de otros aminoglucósidos. No se reportaron otras reacciones adversas, pero si se administra tobramicina tópica concomitantemente con aminoglucósidos sistémicos deberá tomarse la precaución de controlar la concentración sérica total.

Se han informado infecciones secundarias tras el uso combinado de agentes esteroides y antibióticos. Las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente proclives a desarrollarse en coincidencia con el uso prolongado de esteroides locales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de infección fúngica ante cualquier ulceración corneal persistente cuando se ha utilizado algún esteroide.

Pueden producirse infecciones oculares secundarias de tipo bacterianas tras la supresión de la respuesta inmunitaria del huésped.

Sobredosificación:

No se han informado casos de sobredosificación con Lopred Biotic.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

- **Ctro. Nac. de Intoxicaciones:** Tel.: 0800-333-0160

Presentación: Frasco gotero con 5 ml de suspensión oftálmica estéril.

Condiciones de Conservación y Almacenamiento:

Conservar a temperatura entre 15° y 25° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Esp. Med. Aut. por el Ministerio de Salud. - Certificado Nro.: 56.754

Laboratorio Elea S.A.C.I. F y A, Sanabria 2353, CABA.

Director Técnico: Isaac J. Nisenbaum, Farmacéutico.

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de Última revisión: Julio/2012

501118-00 / 3-pm-g