

Nº Ref.: MT625568/15

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 3785/15

GZR/JMC/shl

Santiago, 10 de marzo de 2015

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Claudio Barrios Cartró, Responsable Técnico y D. Fernando Corvalán Ross, Representante Legal de Laboratorios Saval S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT625568, de fecha de 2 de enero de 2015, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA, Registro Sanitario Nº F-11926/12;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 2 de enero de 2015, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-11926/12 del producto farmacéutico XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA.

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2015010226210448, emitido por Tesorería General de la República con fecha 2 de enero de 2015; y

TENIENDO PRESENTE: lo dispuesto en el artículo 96º del Código Sanitario, del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010, del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b) del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1º, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 292 de 12 de febrero de 2014 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZASE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA**, registro sanitario Nº F-11926/12, concedido a Laboratorios Saval S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.21º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.

3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

JEFA SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE
DRA. Q.F. HELEN ROSENBLUTH LÓPEZ
JEFA SUBDEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
UCD


Transcrito Fiehmante
Ministro de Fe

ASUNTOS REGULATORIOS
RECEIVED
18 MAR 2015
LABORATORIOS SAVAL S.A.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

COMPOSICIÓN CONFORME A LA ÚLTIMA FÓRMULA APROBADA EN EL REGISTRO

Cada 100 ml de suspensión oftálmica estéril contienen:

Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g

Excipientes: cloruro de benzalconio, sulfato de sodio anhidro, cloruro de sodio, edetato sódico, hipromelosa 2906, polisorbato 80, hidróxido de sodio / ácido sulfúrico (ajuste de pH), agua purificada c.s.

Cada 100 gramos de ungüento oftálmico estéril contiene:

Tobramicina 0,3 g
Dexametasona 0,1 g

Excipientes: timerosal, vaselina líquida, vaselina blanca, c.s.

FARMACOLOGÍA

Dexametasona es un corticosteroides con propiedades antiinflamatorias.
Tobramicina es un antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de los aminoglucósidos.
En combinación corresponden al grupo farmacoterapéutico de agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación.

MECANISMO DE ACCIÓN

Dexametasona

La eficacia de los corticosteroides en el tratamiento de las inflamaciones oculares está bien establecida.

Los corticoides alcanzan sus efectos antiinflamatorios vasculares mediante la supresión de moléculas de adhesión celular endotelial, la ciclooxigenasa I o II, y la expresión de citoquinas. Esta acción culmina en una reducción en la formación de mediadores pro-inflamatorios y la supresión de la adhesión de los leucocitos en circulación al endotelio vascular, lo que impide que afecten al tejido ocular inflamado. La dexametasona tiene marcada actividad antiinflamatoria con actividad mineralocorticoide reducida en comparación con algunos otros esteroides, y es uno de los agentes antiinflamatorios más potentes.

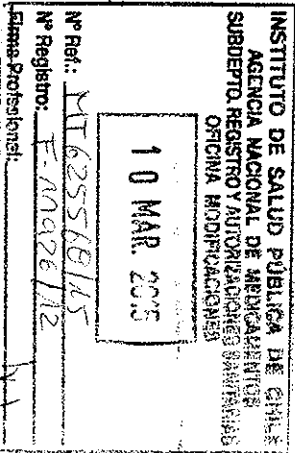
Tobramicina

La tobramicina es un antibiótico de amplio espectro perteneciente al grupo de los aminoglucósidos. Actúa principalmente sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis y unión de los polipéptidos en el ribosoma. Hay sinergismo entre los aminoglucósidos y las betalactamas en enterococci sin mecanismos de resistencia adquirida.

MICROBIOLOGÍA

Relación PK/PD

El parámetro PK/PD para aminoglucósidos que mejor correlaciona con la eficacia es la concentración plasmática máxima en relación con el valor CMI (Cmax/MIC) y con el AUC por encima del valor CMI (AUC/CMI).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA**

Mecanismo de resistencia

La resistencia a aminoglucósidos en general está mediada mayoritariamente por una serie de plásmidos que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos. Los aminoglucósidos presentan diferente susceptibilidad a las enzimas modificadoras por lo que la resistencia puede no afectar a todos los aminoglucósidos. Otros mecanismos de resistencia incluyen permeabilidad reducida y modificaciones en el ARN o proteínas del ribosomales. Las bacterias anaerobias son intrínsecamente resistentes a aminoglucósidos.

Resistencia adquirida

La resistencia adquirida a aminoglucósidos en estafilococos (en particular las cepas resistentes a meticilina), enterobacterias y *Pseudomonas aeruginosa*, así como el alto nivel de resistencia a aminoglucósidos en *Enterococcus faecalis* es común pero varía geográficamente. Es importante disponer de información local sobre resistencias, particularmente cuando se tratan infecciones graves.

Puntos de corte de la sensibilidad

Para los agentes antibacterianos o formulaciones específicas que se prevén sólo tienen una acción antibacteriana local, los puntos de corte clínicos pertinentes por lo general no pueden establecerse. En estos casos, los valores de corte epidemiológicos derivados de las curvas de distribución MIC para cepas de referencia de especies relevantes en la indicación aprobada nos darán una indicación de los MICs para organismos con mecanismos de resistencia adquirida o mutacional.

Valores de los puntos de corte epidemiológico

 $\overline{(\text{mg/ml})}$

Microorganismos aerobios Gram Positivos:

Enterococcus species

32.0

Staphylococcus aureus

01

Staphylococcus coagulase-negative

0.5

Microorganismos aerobios Gram Negativos:

Acinetobacter species

4.0

Citrobacter species

2.0

Enterobacter species

2.0

Haemophilus influenzae

0.8

Klebsiella species

2.0

Proteus species

4.0

Pseudomonas aeruginosa

2.0

Serratia marcescens

4.0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

FARMACOCINÉTICA

Tobramicina

Estudios en animales han mostrado que la tobramicina se absorbe en córnea tras la administración tópica oftálmica pero se desconoce el grado de absorción sistémica.

Después de la administración sistémica a pacientes con función renal normal, se observa que la semivida plasmática es de aproximadamente 2 horas.

La tobramicina se elimina prácticamente por completo mediante filtración glomerular con poca o ninguna transformación metabólica.

Las concentraciones plasmáticas de tobramicina después de 2 días con régimen tópico oftálmico de tobramicina estuvieron por debajo del límite de cuantificación en la mayoría de los pacientes o fue menor ($< 0,25$ microgramos/ml).

Dexametasona

Tras la administración tópica oftálmica, la dexametasona se absorbe en el ojo alcanzándose la concentración máxima en córnea y humor acuoso dentro de 1-2 horas.

La concentración plasmática máxima de dexametasona tras la administración oftálmica varía entre 220 y 888 picogramos/ml (media de 555 ± 217 picogramos/ml) después de la administración de una gota conteniendo la combinación tobramicina (3 mg/ml) y dexametasona (1 mg/ml) en cada ojo cuatro veces al día durante dos días consecutivos. La semivida plasmática de dexametasona es de 3 horas aproximadamente. La dexametasona se elimina en su mayor parte en forma de metabolitos.

INDICACIONES CLÍNICAS

Tratamiento de condiciones inflamatorias oculares, que respondan a corticoides, asociada a una infección ocular bacteriana o riesgo de la misma.

Indicado para estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globo ocular, también en la uveítis anterior crónica y lesión de la córnea por quemaduras químicas, por radiación, térmicas o penetración de cuerpos extraños.

CONTRAINDICACIONES

XOLOF® - D está contraindicado en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes incluidos en la fórmula.
- Queratitis epitelial por Herpes simplex (queratitis dendrítica), vacuna, varicela y otras patologías víricas de la córnea y de la conjuntiva.
- Infección micobacteriana del ojo producida, pero no limitada por bacilos ácidosresistentes como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium avium*.
- Patologías fúngicas de las estructuras oculares. Infección purulenta del ojo no tratada.

PRECAUCIONES - ADVERTENCIAS

Este producto es solamente para uso tópico y no es un inyectable o para uso oral.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

El uso prolongado, por ej., un tiempo mayor a la máxima duración utilizada en ensayos clínicos (24 días) puede producir hipertensión ocular/glaucoma, lesión del nervio óptico, alteraciones en la agudeza visual y en los campos visuales.

El uso prolongado de corticosteroides puede producir también formación de catarata subcapsular posterior.

El uso prolongado también puede provocar infecciones oculares secundarias debido a la supresión de la respuesta inmunitaria del organismo. Las infecciones purulentas agudas del ojo pueden ser enmascaradas o potenciadas por la presencia de corticosteroides en el medicamento. Se han descrito casos de perforación con el uso tópico de esteroides en aquellas enfermedades que provocan adelgazamiento de la córnea y esclera.

Se recomienda controlar frecuentemente la presión intraocular.

Algunos pacientes pueden presentar sensibilidad a los aminoglucósidos administrados tópicamente, en cuyo caso se deberá interrumpir el tratamiento.

El preservante cloruro de benzalconio contenido en **Xolof®-D Suspensión oftálmica** se ha notificado que causa queratopatía puntata y/o queratopatía ulcerativa tóxica.

Este medicamento puede producir irritación ocular porque contiene cloruro de benzalconio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Aunque no se han realizado estudios específicos, conforme a las propiedades farmacodinámicas el medicamento tiene ninguna o muy poca influencia en la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Como con cualquier otro medicamento oftálmico, si se presenta visión borrosa transitoria durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión se clarifique antes de conducir o utilizar máquinas.

OTRAS RECOMENDACIONES

Retirar las lentes de contacto antes de la aplicación y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Evitar el contacto con las lentes de contacto blandas. Altera el color de las lentes de contacto blandas.

Para la suspensión, Agitar bien el frasco antes del uso.

Para evitar una posible contaminación de la punta del envase y de la suspensión, se debe procurar no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del envase.

Mantenga el envase bien cerrado mientras no se esté utilizando.

Si se administra de forma concomitante con otros medicamentos de uso oftálmico, deje pasar un intervalo de 10 minutos entre las sucesivas aplicaciones.

EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No existen estudios de uso con mujeres embarazadas.

La administración subcutánea de tobramicina en animales en estado de gestación no ha mostrado efectos teratogénicos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Después de la administración oftálmica los niveles sistémicos son muy bajos y no se espera que tobramicina produzca efectos adversos daños directos o indirectos en la reproducción.

La administración de corticosteroides ha mostrado toxicidad reproductiva en animales. Se desconoce la relevancia clínica de este hecho. El tratamiento crónico con glucocorticoides durante el embarazo aumenta el riesgo de retraso en el crecimiento fetal e insuficiencia adrenal en el recién nacido.

Por lo tanto, aunque la exposición sistémica se espera que sea muy baja después del tratamiento con colirios que contienen dexametasona, este medicamento debe utilizarse únicamente durante el embarazo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Los corticosteroides administrados sistémicamente aparecen en la leche materna. Se desconoce si la administración tópica oftálmica de corticosteroides puede provocar una absorción sistémica suficiente para producir cantidades detectables en leche materna.

La lactancia no está recomendada durante el uso de este medicamento a menos que el beneficio potencial sea mayor que el riesgo potencial.

DATOS PRECLINICOS SOBRE SEGURIDAD

El perfil de toxicidad sistémica de las sustancias activas individuales está bien establecido. Los efectos preclínicos de tobramicina y dexametasona fueron observados solo a dosis consideradas muy superiores a la dosis máxima en humanos lo que indica la poca relevancia para el uso en humanos. En estudios de toxicidad reproductiva los corticosteroides han demostrado inducir malformaciones (fisura palatina y esquelética) y retardo en el crecimiento intrauterino.

REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos realizados, se administró tobramicina/dexametasona hasta 6 veces al día. No se observaron reacciones adversas graves, oculares o sistémicas, relacionadas con los principios activos del medicamento.

Los efectos adversos observados más comúnmente durante el tratamiento con tobramicina/dexametasona fue irritación ocular (sensación de quemazón después de la instilación) (0,8%).

Las reacciones adversas siguientes se han descrito con el uso de tobramicina/dexametasona o alguno de sus componentes durante ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización:

Frecuentes: >1/100, <1/10; Poco frecuentes: >1/1000, <1/100

Sistema nervioso:

Tobramicina/dexametasona oftálmica: Poco frecuentes: cefalea

Dexametasona oftálmica: Frecuente: cefalea

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Trastornos oculares:

Tobramicina/dexametasona oftálmica: Poco frecuentes: irritación ocular, dolor ocular, prurito ocular, hiperemia ocular, molestias oculares, hipertensión ocular, reacción alérgica ocular, queratitis, sensación de cuerpo extraño, edema conjuntival, visión borrosa, ojo seco.

Tobramicina oftálmica: Frecuentes: hiperemia ocular, dolor ocular. Poco frecuentes: picor, molestias oculares, reacción alérgica ocular, edema palpebral, conjuntivitis, visión borrosa, lagrimeo, queratitis.

Dexametasona oftálmica: Frecuentes: irritación ocular, hiperemia ocular, eritema palpebral, sensación de cuerpo extraño.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediatísticos:

Tobramicina/dexametasona oftálmica: Poco frecuentes: rinorrea, espasmo en la laringe.

Dexametasona oftálmica: Frecuente: rinorrea

Otras reacciones adversas observadas con tratamientos crónicos de larga duración con corticosteroides son: glaucoma, lesión del nervio óptico, formación de catarata subcapsular posterior, y retraso de la cicatrización.

Una revisión de todas las reacciones adversas notificadas durante el seguimiento post-comercialización no ha modificado el perfil de seguridad de tobramicina/dexametasona definido previamente por la farmacología ocular y sistémica.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios específicos con colirios que contengan la combinación de tobramicina y dexametasona.

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosis puede aclararse el ojo con agua tibia.

VIA DE ADMINISTRACION - POSOLOGIA

Via: Oftálmica.

Adultos:

XOLOF® D solución oftálmica estéril:

1 a 2 gota(s) instilada(s) en el(los) saco(s) conjuntival(es) cada 4-6 horas cuando el paciente está despierto.

Durante las primeras 24-48 horas, la frecuencia de administración puede aumentarse a 1 a 2 gota(s) cada dos horas mientras el paciente está despierto. El tratamiento debe continuar durante 14 días y no exceder un máximo de 24 días. La frecuencia de administración se disminuirá

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

gradualmente según se note mejoría en los signos clínicos. Se deberá procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente.

XOLOF® D ungüento oftálmico estéril:

1 centímetro de ungüento en el(los) saco(s) conjuntival(es) cada 4-6 horas cuando el paciente está despierto.

Durante las primeras 24-48 horas, la frecuencia de administración puede aumentarse a 1 centímetro de ungüento cada dos horas mientras el paciente está despierto. El tratamiento debe continuar durante 14 días y no exceder un máximo de 24 días. La frecuencia de administración se disminuirá gradualmente según se note mejoría en los signos clínicos. Se deberá procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente.

Uso en pacientes de edad avanzada

Ensayos clínicos indican que no es necesario modificar la posología cuando el preparado se administra en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia en niños no se ha establecido.

Elaborado y distribuido en Chile por **Laboratorios Saval S.A. DIVISIÓN OFTALMER**
NICOLICH Av. Pde. Eduardo Frei Montalva 4.600. Santiago.

www.saval.cl

Bolivia: Importado y distribuido por Farmaval Bolivia S.R.L., Av. Beni entre 4to y 5to anillo Urb. Canada Dry, C/ María Luisa Castro N° 28, Santa Cruz – Bolivia. Teléfonos 3115952 – 34113403.

Paraguay: Importado y distribuido por DISFAR S.R.L. Olegario Andrade N° 1978. D.T. Gustavo Almada

Rep. Dominicana: Titular Laboratorios Saval S.A. Chile.

Presentaciones:

Xolof® - D Solución oftálmica:

Estuche que contiene frasco gotario de 5 ml de solución oftálmica estéril.

Xolof® - D Ungüento oftálmico:

Estuche que contiene pomo con 3,5 g de ungüento oftálmico estéril.

**Es posible que no todas las presentaciones de estos productos estén disponibles en todos los países.*

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
XOLOF-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA**

CONDICIÓN DE ALMACENAMIENTO

No dejar al alcance de los niños.
Almacenar a la temperatura indicada en el envase.
Mantener en su envase original protegido del calor, la luz y la humedad.
No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin antes consultar con su médico.
No recomienda este medicamento a otras personas.

Bibliografía

1. Monografía producto original, **Tobradex**, publicado por la AEMPS, Septiembre 2010.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL