

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

ISTADINE SOLUCION OFTALMICA

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 mL de colirio en solución contiene dexametasona fosfato sódico equivalente a 1 mg de dexametasona y levofloxacino hemihidrato equivalente a 5 mg de levofloxacino.

Una gota (aproximadamente 30 microlitros) contiene aproximadamente 0,03 mg de dexametasona y 0,15 mg de levofloxacino.

Excipiente(s) con efecto conocido

Un mL de solución de colirio contiene 0,05 mg de cloruro de benzalconio y una gota contiene aproximadamente 0,0015 mg de cloruro de benzalconio.

Un mL de solución de colirio contiene 4,01 mg de fosfatos y una gota contiene 0,12 mg de fosfatos.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la Sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gotas para los ojos, solución (colirio).

Solución transparente de color amarillo verdoso prácticamente libre de partículas con un pH de 7,0 a 7,4 y una osmolalidad de 270-330 mOsmol/kg. Las gotas expulsadas aparecen claras e incoloras.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

La solución de gotas oftálmicas ISTADINE está indicada para la prevención y el tratamiento de la inflamación oftálmica y la prevención de infecciones asociadas con la cirugía de cataratas en adultos.

Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso apropiado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración***Posología***

Una gota instilada en el saco conjuntival después de la cirugía cada 6 horas. La duración del tratamiento es de 7 días. Se debe tener cuidado de no interrumpir el tratamiento de forma prematura.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

Si se olvida una dosis, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis según lo planeado.

Después de completar una semana de tratamiento con las gotas oftálmicas ISTADINE se recomienda la reevaluación del paciente a fin de considerar la necesidad de continuar con la administración de gotas oftálmicas con corticosteroides como monoterapia.

La duración de este tratamiento puede depender de los factores de riesgo del paciente y el resultado de la cirugía y debe ser determinada por el médico de acuerdo con los hallazgos microscópicos con lámpara de hendidura y dependiendo de la gravedad del cuadro clínico. Un tratamiento de seguimiento con gotas para los ojos con esteroides normalmente no debe exceder las 2 semanas. No obstante, se debe tener cuidado de no interrumpir el tratamiento de forma prematura.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ISTADINE en niños y adolescentes menores de 18 años. No hay datos disponibles.

No se recomienda el uso de ISTADINE en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Uso en insuficiencia renal/hepática

ISTADINE no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal/hepática y, por lo tanto, este producto debe utilizarse con precaución en dichos pacientes.

Método de administración***Uso ocular***

Se debe administrar una gota en el canto lateral mientras se aplica presión en el canto medial para evitar el drenaje de las gotas.

Se debe indicar a los pacientes que se laven las manos antes de usarlo y que eviten que la punta del envase entre en contacto con el ojo o las estructuras circundantes, ya que esto podría causar lesiones oculares.

También se debe advertir a los pacientes que los colirios, si se manipulan incorrectamente, pueden contaminarse con bacterias comunes que se sabe que causan infecciones oculares. El uso de soluciones contaminadas puede provocar daños graves en los ojos y la consiguiente pérdida de la visión.

La oclusión nasolagrimal por compresión de los conductos lagrimales puede reducir la absorción sistémica.

En caso de tratamiento concomitante con otras soluciones de colirio, las instilaciones deben espaciarse 15 minutos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo levofloxacino o a otras quinolonas, a dexametasona, a otros esteroides o a alguno de los excipientes incluidos en la Sección 6.1.
- Herpes simple, queratitis, varicela y otras enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva.
- Infecciones por micobacterias del ojo causadas por, entre otros, bacilos acidorresistentes como *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae* o *Mycobacterium avium*.
- Enfermedades fúngicas que afectan a las estructuras oculares.
- Infección ocular purulenta no tratada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Efectos oculares

ISTADINE es solo para uso ocular. No debe inyectarse subconjuntivalmente. La solución no debe introducirse directamente en la cámara anterior del ojo.

El uso prolongado puede inducir resistencia antibiótica con el resultado de un crecimiento excesivo de organismos no sensibles, incluidos los hongos. Si se desarrolla una infección, se debe interrumpir el tratamiento y utilizar una terapia alternativa.

Siempre que lo requiera el juicio clínico, el paciente debe ser examinado con la ayuda de un aumento, como la biomicroscopía con lámpara de hendidura y, cuando corresponda, tinción con fluoresceína.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos puede provocar hipertensión ocular/glaucoma, pero esto es poco probable cuando se usa ISTADINE durante el período de tratamiento recomendado (7 días). En cualquier caso, es aconsejable controlar con frecuencia la presión intraocular. El riesgo de aumento de la presión intraocular inducido por corticosteroides aumenta en pacientes predispuestos (por ejemplo, en diabéticos).

Se pueden informar alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar su derivación a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que pueden estar relacionadas con complicaciones de la cirugía de cataratas, desarrollo de glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que se ha informado después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de una herida corneal. Los AINE oculares tópicos se sabe que también retardan la curación. El uso concomitante de AINE oculares tópicos y esteroides puede aumentar los problemas de curación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se pueden producir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.

Efectos sistémicos

Las fluoroquinolonas se han asociado a reacciones de hipersensibilidad, incluso después de una dosis única. Si ocurre una reacción alérgica al levofloxacino, se debe suspender el medicamento.

Puede producirse inflamación y rotura de tendones con la terapia sistémica con fluoroquinolonas, incluido el levofloxacino, especialmente en pacientes de edad avanzada y en aquellos tratados concomitantemente con corticosteroides. Por lo tanto, se debe tener precaución y se debe suspender el tratamiento con ISTADINE al primer signo de inflamación tendinosa (ver Sección 4.8).

El síndrome de Cushing y/o la supresión suprarrenal, asociados a la absorción sistémica de dexametasona ocular, pueden ocurrir después de una terapia intensiva o continua a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores de CYP3A4 (incluidos ritonavir y cobicistat). En estos casos, el tratamiento debe ser discontinuado progresivamente.

Efectos sobre el sistema inmunológico

El uso prolongado (generalmente observado dentro de las 2 semanas de tratamiento) también puede resultar en infecciones oculares secundarias (bacterianas, virales o fúngicas) debido a la supresión de la respuesta del huésped o al retraso de su curación. Además, los corticosteroides oculares tópicos pueden promover, agravar o enmascarar los signos y síntomas de infecciones oculares causadas por microorganismos oportunistas. La aparición de estas afecciones es limitada en el caso de un tratamiento con corticosteroides a corto plazo, como el sugerido para ISTADINE.

Excipientes

Cloruro de benzalconio

Se ha informado que el cloruro de benzalconio causa irritación ocular, síntomas de sequedad ocular y puede afectar la película lagrimal y la superficie corneal. Debe usarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea puede estar comprometida. Los pacientes deben ser monitorizados en caso de uso prolongado.

Después de la cirugía de cataratas, los pacientes no deben usar lentes de contacto durante todo el tratamiento con ISTADINE.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacción medicamentosa.

Dado que las concentraciones plasmáticas máximas de levofloxacino y dexametasona después de la administración ocular son al menos 1.000 veces más bajas que las notificadas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

después de las dosis orales estándar, es poco probable que las interacciones con otros productos para uso sistémico sean clínicamente relevantes.

El uso concomitante de probenecid, cimetidina o ciclosporina con levofloxacino alteró algunos parámetros farmacocinéticos del levofloxacino, pero no en grado significativo.

El uso concomitante de esteroides tópicos y AINE tópicos puede aumentar el potencial de problemas de curación corneal.

Los inhibidores de CYP3A4 (incluidos ritonavir y cobicistat) pueden disminuir el aclaramiento de dexametasona dando como resultado un aumento de los efectos. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar estos efectos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos, o estos son limitados, sobre el uso de dexametasona y levofloxacino en mujeres embarazadas.

Los corticosteroides atraviesan la placenta. El uso prolongado o repetido de corticosteroides durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino, menor peso al nacer y riesgo de hipertensión arterial, trastornos vasculares y resistencia a la insulina en la edad adulta. Los bebés nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados para detectar signos de hipoadrenalismo. Los estudios en animales con corticosteroides han mostrado toxicidad reproductiva y efectos teratogénicos (incluido el paladar hendido); ver Sección 5.3.

Dado que no se puede descartar una exposición sistémica relevante a corticosteroides después de la administración ocular, no se recomienda el tratamiento con ISTADINE durante el embarazo y, especialmente durante los primeros tres meses, solo debe realizarse después de una cuidadosa evaluación de la relación beneficio-riesgo.

Lactancia

Los corticosteroides sistémicos y el levofloxacino se excretan en la leche materna. No se dispone de datos que indiquen si se transfieren cantidades importantes de dexametasona a la leche materna humana y si esto es capaz de producir efectos clínicos en el lactante. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia con ISTADINE teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad

Los corticosteroides administrados por vía sistémica pueden afectar la fertilidad masculina y femenina al influir en la secreción hormonal del hipotálamo y la hipófisis, así como en la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

gametogénesis en testículos y ovarios. Se desconoce si la dexametasona afecta la fertilidad humana después de su uso tópico por vía ocular.

Levofloxacino no causó deterioro de la fertilidad en ratas a exposiciones considerablemente superiores a la exposición humana máxima después de la administración ocular.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Al igual que con cualquier colirio, la visión temporalmente borrosa u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir vehículos u operar maquinaria. Si se produce visión borrosa, el paciente debe esperar hasta que la visión sea clara antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios clínicos, 438 pacientes han sido tratados con ISTADINE. No se produjeron reacciones adversas severas.

Las reacciones adversas no severas notificadas con más frecuencia son irritación ocular, hipertensión ocular y dolor de cabeza.

Lista tabulada de reacciones adversas

Se ha notificado una serie de reacciones adversas con ISTADINE durante los ensayos clínicos que incluyeron pacientes después de la cirugía de cataratas (dentro de cada grupo estas reacciones adversas se presentan en orden decreciente de frecuencia).

La frecuencia de las posibles reacciones adversas enumeradas a continuación se define utilizando la siguiente convención:

Frecuencia	Ocurrencia
Muy frecuentes	$\geq 1/10$
Frecuentes	$\geq 1/100$ a $< 1/10$
Poco frecuentes	$\geq 1/1.000$ a $< 1/100$
Raras	$\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$
Muy raras	$\leq 1/10.000$
Frecuencia desconocida	No estimable a partir de los datos disponibles.

Reacciones adversas de la combinación levofloxacino-dexametasona, colirio

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuentes	Cefalea; disgeusia.
Trastornos oculares	Poco frecuentes	Irritación ocular; sensación anormal en el ojo; hipertensión ocular.
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Poco frecuente	Prurito.
Investigaciones	Poco frecuente	Aumento de la presión intraocular ^(*)

^(*) > 6 mm Hg, que significa un aumento significativo de la presión intraocular.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Las reacciones adversas que se han observado con cualquiera de los principios activos oftálmicos (levofloxacin o dexametasona) y que pueden ocurrir potencialmente también con ISTADINE se enumeran a continuación.

Para levofloxacin

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	Raras	Reacciones alérgicas extraoculares, incluida erupción cutánea.
	Muy rara	Anafilaxis.
Trastornos del sistema nervioso	Poco frecuente	Cefalea.
Trastornos oculares	Frecuentes	Ardor ocular; disminución de la visión y hebra mucosa.
	Poco frecuentes	Costras palpebrales; quemosis; reacción papilar conjuntival; edema palpebral; malestar ocular; prurito ocular; dolor ocular; hiperemia conjuntival; foliculitis conjuntival; sequedad ocular; eritema palpebral y fotofobia.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Poco frecuente	Rinitis.
	Muy raro	Edema laríngeo.

Para dexametasona

Sistema Órgano Clase	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos oculares	Muy frecuente	Aumento de la presión intraocular ^(*) .
	Frecuentes	Malestar ^(*) ; irritación ^(*) ; ardor ^(*) ; escozor ^(*) ; picor ^(*) y visión borrosa ^(*) .
	Poco frecuentes	Reacciones alérgicas e hipersensibilidad; retraso en la cicatrización de heridas; catarata capsular posterior ^(*) ; infecciones oportunistas; glaucoma ^(*) .
	Muy raras	Conjuntivitis; midriasis; ptosis; uveítis inducida por corticosteroides; calcificaciones corneales; queratopatía cristalina; cambios en el grosor corneal ^(*) ; edema corneal; ulceración corneal y perforación corneal.
Trastornos de la piel y del tejido celular subcutáneo	Muy rara	Edema facial.
Trastornos endocrinos	Desconocida	Síndrome de Cushing; supresión adrenal.

^(*) Ver la sección "Descripción de reacciones adversas selectas".

Descripción de reacciones adversas selectas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

Aumento de la presión intraocular

Puede producirse un aumento de la presión intraocular (IOP) y glaucoma. El uso prolongado de un tratamiento con corticosteroides puede resultar en hipertensión ocular/glaucoma (especialmente para pacientes con aumento de la IOP previo inducido por esteroides o con IOP alta o glaucoma preexistente). Los niños y los pacientes de edad avanzada pueden ser particularmente susceptibles a aumento de la IOP inducido por esteroides (ver Sección 4.4). Los diabéticos también son más propensos a desarrollar cataratas subcapsulares después de la administración tópica prolongada de esteroides.

Reacciones adversas posteriores al procedimiento

Se han notificado trastornos oculares (por ejemplo, edema corneal, irritación ocular, sensación anormal en el ojo, aumento del lagrimeo, astenopía, trastorno corneal, ojo seco, dolor ocular, malestar ocular, uveítis, visión borrosa, brillo visual, conjuntivitis) y náuseas durante los ensayos clínicos. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y se considera que están relacionadas con la cirugía de cataratas en sí.

Posibles reacciones adversas relacionadas con la córnea

En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea, el uso tópico de esteroides puede conducir a la perforación del órgano en algunos casos (ver Sección 4.4).

Muy raramente se han notificado casos de calcificación corneal en asociación con el uso de colirios que contienen fosfato en algunos pacientes con córneas significativamente dañadas.

Reacciones adversas adicionales observadas con el uso prolongado del principio activo levofloxacino y que potencialmente pueden ocurrir también con ISTADINE

Se han informado roturas del hombro, la mano, el tendón de Aquiles u otros tendones, que requirieron reparación quirúrgica o provocaron una discapacidad prolongada en pacientes que recibieron fluoroquinolonas sistémicas. Los estudios y la experiencia post comercialización con quinolonas sistémicas indican que el riesgo de estas roturas puede aumentar en pacientes que reciben corticosteroides, especialmente pacientes geriátricos y en tendones sometidos a un estrés elevado, incluido el tendón de Aquiles (ver Sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento después de la autorización. Permite un seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del fármaco. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V*.

4.9 Sobredosificación

La cantidad total de levofloxacino y dexametasona 21-fosfato en el frasco de ISTADINE es demasiado pequeña para inducir efectos tóxicos después de una ingestión accidental.

En caso de sobredosificación tópica, se debe interrumpir el tratamiento. En caso de irritación prolongada, los ojos deben enjuagarse con agua esterilizada.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

No se conoce la sintomatología debida a ingestión accidental del producto. En tal caso el profesional debe considerar el lavado gástrico o la emesis forzada.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**5.1 Propiedades farmacodinámicas*****Grupo farmacoterapéutico*****Dexametasona y antiinfecciosos.*****Código ATC***

S01CA01

Levofloxacino***Mecanismo de acción***

El levofloxacino, isómero L activo del ofloxacino, es un agente antibacteriano fluoroquinolónico que inhibe las topoisomerasas bacterianas de tipo II: ADN girasa y topoisomerasa IV. El levofloxacino se dirige preferentemente a la ADN girasa en bacterias Gram negativas y a la topoisomerasa IV en bacterias Gram positivas. El espectro de actividad contra patógenos oculares incluye microorganismos aerobios Gram positivos (p. ej., *S. aureus* MSSA, *S. pyogenes*, *S. pneumoniae*, estreptococos del grupo viridans), bacterias aerobias Gram negativas (p. ej., *E. coli*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, aislamientos de la comunidad de *P. aeruginosa*), otros organismos (p. ej., *Chlamydia trachomatis*).

Mecanismos de resistencia

La resistencia bacteriana a levofloxacino puede desarrollarse principalmente debido a dos mecanismos principales, a saber, una disminución en la concentración intrabacteriana de un fármaco o alteraciones en las enzimas diana de un fármaco. Resultados de la alteración del sitio de destino a partir de mutaciones en los genes cromosómicos que codifican la ADN girasa (*gyrA* y *gyrB*) y la topoisomerasa IV (*parC* y *parE*; *grlA* y *grlB* en *Staphylococcus aureus*). La resistencia por baja concentración de fármaco intrabacteriano se debe a la alteración de las porinas de la membrana externa (*OmpF*) que conducen a una reducción de la entrada de fluoroquinolonas en las bacterias Gram negativas o de las bombas de salida. La resistencia mediada por el eflujo ha sido descrita en neumococos (*PmrA*), estafilococos (*NorA*), anaerobios y bacterias Gram negativas. Finalmente, se ha informado de resistencia a quinolonas mediada por plásmidos (determinada por el gen *qnr*) en *Klebsiella pneumoniae* y en *Escherichia coli*.

Resistencia cruzada

Puede ocurrir resistencia cruzada entre fluoroquinolonas. Las mutaciones únicas pueden no resultar en resistencia clínica, pero las mutaciones múltiples generalmente dan como resultado resistencia clínica a todos los fármacos dentro de la clase de fluoroquinolonas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

Las porinas de la membrana externa y los sistemas de eflujo alterados pueden tener una amplia especificidad de sustrato, dirigiéndose a varias clases de agentes antibacterianos y dando lugar a multirresistencia.

Criterios interpretativos de las pruebas de susceptibilidad

No hay criterios interpretativos.

Dexametasona***Mecanismo de acción***

Los corticosteroides como la dexametasona suprimen las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares, la ciclooxigenasa I o II y la expresión de citocinas. Esta acción culmina en una expresión reducida de mediadores proinflamatorios y la supresión de la adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular, evitando así su migración al tejido ocular inflamado. La dexametasona tiene una marcada actividad antiinflamatoria con una actividad mineralocorticoide reducida en comparación con algunos otros esteroides y es uno de los agentes antiinflamatorios más potentes.

Eficacia clínica

La eficacia de ISTADINE se ha investigado en un estudio controlado para evaluar la no inferioridad del producto frente a un tratamiento estándar con una formulación comercial de gotas oftálmicas de tobramicina (0,5%) y dexametasona (0,1%) para la prevención y el tratamiento de la inflamación y la prevención de infecciones asociadas con la cirugía de cataratas en adultos. El investigador a cargo de evaluar los parámetros del estudio estaba cegado a la asignación del tratamiento. A los pacientes que completaron la cirugía de cataratas sin complicaciones se les asignó ISTADINE, 1 gota 4 veces al día durante 7 días, seguidas de (1) un colirio con dexametasona al 0,1%, 1 gota 4 veces al día, durante 7 días adicionales o (2) el colirio de tobramicina + dexametasona, 1 gota 4 veces al día durante 14 días.

Los datos de eficacia estuvieron disponibles en 395 pacientes que recibieron ISTADINE y en 393 pacientes que recibieron el producto de referencia después de la cirugía de cataratas. Después de 14 días de tratamiento, la proporción de pacientes sin signos de inflamación (criterio de valoración principal del estudio) en el grupo de ISTADINE seguido de dexametasona, en comparación con el grupo de tobramicina + dexametasona fue de 95,19% frente a 94,91%, respectivamente. La diferencia entre las dos proporciones fue 0,0028 (IC del 95%: [-0,0275; 0,0331]), lo que demostró la no inferioridad de la prueba frente al régimen de tratamiento de referencia. No se informó la aparición de endoftalmitis durante el estudio en ninguno de los grupos. No hubo signos de inflamación de la cámara anterior en el grupo de ISTADINE en 73,16% al día 4 y en 85,57% de los pacientes el día 8 después de la cirugía. En el grupo de tobramicina + dexametasona, los signos de inflamación de la cámara anterior estaban ausentes en 76,84% el día 4 y en 86,77% de los pacientes el día 8. La hiperemia conjuntival ya estaba ausente el día 4 en 85,75% del grupo de tratamiento de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

ISTADINE frente a 82,19 % en el grupo de tobramicina + dexametasona, respectivamente. El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar los resultados de los estudios con ISTADINE en todos los subgrupos de la población pediátrica para la prevención y el tratamiento de la inflamación y la prevención de la infección asociada con la cirugía de cataratas (ver Sección 4.2 para obtener información sobre el uso pediátrico).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La instilación ocular de ISTADINE da como resultado la absorción de ambos activos en los tejidos oculares y, en un grado mucho menor, en la circulación sistémica.

Después de la instilación en ojos de conejo, las concentraciones plasmáticas de levofloxacino aumentan con la dosis después de la administración tanto única como repetida. Se miden niveles bajos de fosfato sódico de dexametasona en plasma. De hecho, el fosfato sódico de dexametasona se metaboliza rápidamente *in vivo* a dexametasona, que es el metabolito activo. La exposición a la dexametasona aumenta con la dosis y después de dosis repetidas es evidente una acumulación menor de levofloxacino y dexametasona. Los niveles de levofloxacino y dexametasona en los tejidos oculares (humor acuoso, córnea y conjuntiva) resultan ser más altos que los niveles plasmáticos máximos después de dosis únicas y repetidas. En particular, después de un tratamiento de 28 días, los niveles de levofloxacino y dexametasona en los tejidos oculares son de 50 a 100 veces y de 3 a 4 veces más altos que la C_{max} en plasma, respectivamente.

Ciento veinticinco pacientes sometidos a cirugía de cataratas se han asignado al azar a 3 grupos: levofloxacino, dexametasona y ISTADINE. Se administró una gota de cada fármaco 90 y 60 minutos antes de la paracentesis limbal. La media de los valores observados para la concentración de levofloxacino fue igual a 711,899 ng/mL (IC del 95%: 595,538; 828,260) en el grupo ISTADINE en comparación con 777,307 ng/mL (IC del 95%: 617,220; 937,394) cuando levofloxacino se administró solo. La concentración de levofloxacino en el humor acuoso está muy por encima de las concentraciones inhibitorias mínimas para los patógenos oculares dentro espectro de actividad del antibacteriano.

Cuando se administró ISTADINE, la dexametasona alcanzó una concentración en humor acuoso de 11,774 ng/mL (IC del 95%: 9,812; 13,736) en comparación con 16,483 ng/mL (IC del 95%: 13,736; 18,838) cuando se administró dexametasona sola.

Tanto el levofloxacino como la dexametasona se eliminan por la orina.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios de toxicidad ocular a dosis repetidas con la combinación de dosis fija de levofloxacino/dexametasona durante un máximo de 28 días en conejos revelaron toxicidades

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA

sistémicas atribuibles a los efectos farmacológicos exagerados de la dexametasona (necrosis focal de las células tubulares y glomerulopatía con necrosis y/o depósitos hialinos en los riñones, hipertrofia hepática con inclusiones hialinas intracelulares y necrosis de células individuales, atrofia de la corteza de la glándula suprarrenal y disminución de linfocitos debido a la atrofia del bazo, el timo y los ganglios linfáticos). Dichos efectos se observaron solo a exposiciones aproximadamente 3 veces más altas que las alcanzadas con la dosis ocular humana máxima recomendada, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

Se ha demostrado que los inhibidores de girasa causan trastornos del crecimiento de las articulaciones que soportan peso en estudios con animales. El levofloxacin, al igual que otras fluoroquinolonas, mostró efectos sobre el cartílago (quistes y cavidades) en ratas y perros después de altas dosis orales.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

La dexametasona y el levofloxacin no revelaron ningún potencial genotóxico o carcinogénico clínicamente relevante.

Toxicidad reproductiva

Levofloxacin no influyó en la fertilidad y solo afectó el desarrollo embriofetal en animales con exposiciones considerablemente superiores a las alcanzables con la dosis terapéutica ocular recomendada en humanos. La administración tópica y sistémica de dexametasona afectó la fertilidad masculina y femenina e indujo efectos teratogénicos, incluida la formación de paladar hendido, retraso del crecimiento intrauterino y mortalidad fetal. También se observaron efectos de toxicidad perinatal y posnatal de la dexametasona.

Potencial fototóxico

Los estudios en ratones después de la administración tanto oral como intravenosa mostraron que el levofloxacin tiene actividad fototóxica solo en dosis muy altas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes. De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario

6.2 Incompatibilidades

No aplica.

6.3 Periodo de validez

2 años, **almacenado a no más de 25°C**. Desechar dentro de los 28 días posteriores a la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

REF. RF1752786/22

REG. ISP F-26815/22

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ISTADINE SOLUCIÓN OFTÁLMICA**

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario.

Tamaño de envase: 1 frasco gotero x 5 mL.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Cualquier antibiótico o solución residual de antibiótico no utilizado, así como los materiales que se hayan utilizado para la administración, deben eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
ITF - LABOMED FARMACÉUTICA LTDA**

8. NÚMERO (S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
[Para completar a nivel nacional].

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA
AUTORIZACIÓN**
[Para completar a nivel nacional].

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO
[Para completar a nivel nacional].