

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

COLIRCUSÍ GENTADEXA 5 mg/ml + 1 mg/ml + 0,5 mg/ml colirio/gotas óticas en solución

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 5 mg de gentamicina sulfato (0,5%) (correspondiente a 3 mg/ml de gentamicina (0,3%)), 1 mg de dexametasona fosfato sódico (0,1%) y 0,5 mg de tetrizolina hidrocloreuro (0,05%).

Excipiente con efecto conocido: cloruro de benzalconio 0,04 mg por ml y tampón fosfato, 1,8 mg de fosfato por ml (como hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio/gotas óticas en solución.

Solución transparente, incolora o ligeramente amarilla.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

**Vía oftálmica:** Tratamiento de infecciones del polo anterior del ojo con complicaciones inflamatorias que responden a los corticosteroides, causadas por gérmenes sensibles a la gentamicina. Conjuntivitis y blefaroconjuntivitis infecciosas y alérgicas. Queratitis (superficial, profunda, flictenular, esclerosante, del acné rosácea). Escleritis y episcleritis (ver sección 5.1).

**Vía ótica:** Tratamiento para infecciones óticas con inflamación, como otitis externa alérgica y en todas aquellas condiciones en las que se requiere tratamiento corticosteroide-antibiótico (ver sección 5.1).

Deberán tenerse en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

### 4.2 Posología y forma de administración

#### Posología

##### *Uso en adultos*

**Vía oftálmica:** La dosis inicial es 1 o 2 gotas en el ojo(s) afectado(s) cada 4 o 5 horas (en infecciones graves, puede incrementarse la frecuencia de instilación). La dosis se espaciará según evolución clínica. No se recomienda un período de tratamiento superior a 14 días salvo otro criterio del médico. El tratamiento no se debe interrumpir prematuramente aún después de una aparente recuperación. El tratamiento debe reducirse gradualmente, disminuyendo la frecuencia de administración.

Si los síntomas no mejoran en dos días, debe reevaluarse el estado clínico del paciente.

**Vía ótica:** La dosis recomendada es 3 o 4 gotas, en el oído(s) afectado(s), 3 veces al día.

No se recomienda un período de tratamiento superior a 14 días salvo otra indicación del médico.

*Población pediátrica (menores de 18 años)*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Colircusí Gentadexa en la población pediátrica.

*Uso en insuficiencia hepática y renal*

No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

*Pacientes de edad avanzada*

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes de edad avanzada.

Forma de administración

Vía oftálmica y/u ótica.

**Vía oftálmica:**

Después de la instilación es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal durante al menos 2 minutos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguirse una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas deben administrarse en último lugar.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice y que retiren el anillo de plástico del precinto si está suelto antes de utilizar, para evitar lesiones en los ojos.

**Vía ótica:**

Si se emplea más de un medicamento por vía ótica, las aplicaciones de los medicamentos deben espaciarse al menos 5 minutos.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la solución, debe tenerse la precaución de no tocar la aurícula, el conducto auditivo externo, áreas anexas u otras superficies con la punta del gotero. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice.

**4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o productos relacionados con tetrizolina, o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

**Vía oftálmica:**

- Glaucoma simple (excepto con prescripción y supervisión médica).
- Pacientes con glaucoma de ángulo estrecho o con ángulos estrechos por anatomía.
- Vaccinia, varicela u otras infecciones víricas de córnea o conjuntiva.
- Enfermedades de las estructuras oculares provocadas por hongos o infecciones oculares no tratadas provocadas por parásitos.
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Después de la extracción de un cuerpo extraño de la córnea.

**Vía ótica:**

- Infecciones óticas fúngicas o virales e infecciones óticas no tratadas provocadas por parásitos.
- Conocimiento o sospecha de perforación del tímpano.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

##### **Administrar únicamente por vía oftálmica u ótica.**

Debido al riesgo de posibles efectos sistémicos, se debe utilizar con precaución en pacientes de edad avanzada, pacientes con enfermedades cardiovasculares graves, como hipertensión, arterioesclerosis, enfermedades coronarias, aneurismas u otras enfermedades cardiovasculares y en pacientes propensos (p.ej. diabetes), pacientes con hipotensión ortostática y con feocromocitoma.

También se debe utilizar con precaución en pacientes con hipertiroidismo (podrían producirse efectos cardiovasculares). Se recomienda extrema precaución si se utiliza este medicamento en niños.

Debido a la presencia de tetrizolina en la fórmula, puede aparecer dilatación de la pupila, aumento en la presión ocular y efectos adversos sistémicos como resultado de la absorción. Se ha notificado toxicidad sistémica con la aplicación tópica de fármacos simpaticomiméticos: cefalea, elevación de la presión sanguínea, extrasístoles, taquicardia, desvanecimiento, y accidentes cerebrovasculares (ver sección 4.8).

El medicamento debe utilizarse con precaución en caso de anestesia con agentes que sensibilizan el miocardio a los simpaticomiméticos (ej. halotano).

Se requiere precaución en pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) o durante las dos semanas después de cesar dicho tratamiento (ver sección 4.5) u otros elevadores potenciales de la presión sanguínea.

En pacientes tratados con aminoglucósidos sistémicos o cuando éstos se aplican tópicamente en heridas abiertas o en la piel dañada, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque estas reacciones no se han descrito tras la administración oftálmica de gentamicina, se recomienda precaución cuando se utiliza concomitantemente con un tratamiento con aminoglucósidos sistémicos.

La administración tópica de aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de sensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las mismas puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas; por ejemplo eritema, picor, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si aparecen reacciones de hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, se debe suspender el tratamiento.

Puede aparecer hipersensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos. Es decir, los pacientes hipersensibles a la gentamicina oftálmica, pueden serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.

Los corticosteroides pueden aumentar la sensibilidad a infecciones, bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias favoreciendo su establecimiento y enmascarando los signos clínicos de infección.

Debido a su componente antibiótico, el uso prolongado de este medicamento puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles. En caso de sobreinfección, se debe instaurar el tratamiento apropiado.

##### **Vía oftálmica:**

Este medicamento puede incrementar la presión intraocular, especialmente en pacientes con antecedentes familiares de glaucoma, por lo que únicamente debe emplearse bajo control facultativo.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede ocasionar hipertensión ocular y/o glaucoma, que puede causar deterioro del nervio óptico, disminuyendo la agudeza visual y causando defectos en el campo visual. También puede producir catarata subcapsular posterior. El riesgo de presión intraocular elevada y/o formación de cataratas inducido por corticosteroides es mayor en pacientes propensos (p.ej. diabetes y miopía).

En pacientes tratados con corticosteroides oftálmicos de forma prolongada, debe controlarse la presión intraocular de forma rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos ya que el riesgo de hipertensión ocular inducido por corticosteroides, puede ser mayor en niños y puede ocurrir antes que en adultos.

No se recomienda utilizar este medicamento en pacientes con neuritis óptica.

Se puede producir síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado a la absorción sistémica de dexametasona administrada por vía oftálmica y ótica, después de un tratamiento intensivo o continuado a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores del CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat). En estos casos, el tratamiento se debe interrumpir de forma progresiva.

Con el uso prolongado de tratamientos con corticosteroides por vía oftálmica podrían producirse infecciones fúngicas persistentes de la córnea, las cuales deberían sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. Si aparece una infección fúngica debería interrumpirse el tratamiento.

El uso oftálmico de corticosteroides puede retrasar la cicatrización de heridas corneales. También se sabe que los AINES oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización (ver sección 4.5).

Se sabe que en pacientes con enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, el uso tópico de corticosteroides provoca perforación corneal.

Con el uso prolongado de este medicamento algunos pacientes pueden padecer xerosis epitelial (sequedad anormal) lo que puede exacerbar los síntomas asociados con la conjuntivitis alérgica.

#### Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

#### Lentes de contacto

No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular.

#### Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 0,04 mg de cloruro de benzalconio en cada ml.

El cloruro de benzalconio puede producir irritación ocular y alterar el color de las lentes de contacto blandas. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y que esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se han notificado casos de queratopatía puntiforme y/o queratopatía ulcerativa tóxica producidos por el cloruro de benzalconio. Puesto que este medicamento contiene cloruro de benzalconio, se aconseja un seguimiento cuidadoso de aquellos pacientes que padezcan ojo seco y que utilicen el producto con frecuencia o durante períodos prolongados; o en aquellas condiciones en las que la córnea esté comprometida.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Este medicamento contiene fosfatos (ver sección 4.8).

### **Vía ótica:**

Antes de prescribir el tratamiento debe revisarse el estado del tímpano.

### Advertencias sobre excipientes

El cloruro de benzalconio puede provocar irritación en la piel. No aplicar sobre la mucosa.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Pacientes que están siendo tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) pueden sufrir una reacción hipertensiva grave si se administran con fármacos simpaticomiméticos como tetrizolina. Aunque esta reacción no ha sido específicamente notificada con tetrizolina, se debe considerar la posibilidad de tal interacción (ver sección 4.4).

El uso concomitante de esteroides y AINES oftámicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización corneal.

Los inhibidores del CYP3A4 (ritonavir y cobicistat) pueden disminuir el aclaramiento de dexametasona, lo que resulta en un aumento de los efectos y síndrome de Cushing/supresión adrenal. Se debe evitar esta asociación, a no ser que el beneficio supere al riesgo aumentado de sufrir reacciones adversas sistémicas por corticosteroides, en cuyo caso se debe controlar a los pacientes por las reacciones sistémicas por corticosteroides.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

Existen algunos datos relativos al uso de este medicamento en mujeres embarazadas. El uso prolongado o repetido de corticoides sistémicos durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino. Se debe hacer un especial seguimiento de los recién nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo debido a posibles signos de insuficiencia suprarrenal. Los estudios realizados en animales con dexametasona han mostrado toxicidad para la reproducción tras la administración sistémica y oftálmica a niveles de dosis terapéuticos.

Los estudios realizados en animales con gentamicina han mostrado toxicidad para la reproducción tras administración parenteral.

No hay información disponible en humanos ni animales sobre los efectos de tetrizolina después de la administración durante el embarazo. No se han realizado estudios de desarrollo embrionario con tetrizolina.

No se recomienda utilizar Colircusí Gentadexa durante el embarazo.

### Lactancia

Se desconoce si los metabolitos de dexametasona/gentamicina/tetrizolina tópicos se excretan en la leche materna.

La gentamicina se excreta en la leche materna después de la absorción sistémica. No hay datos disponibles relativos al paso de dexametasona y tetrizolina a la leche materna. Sin embargo, no se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Colircusí Gentadexa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

### Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración oftálmica u ótica de este medicamento sobre la fertilidad.

Después de la administración intramuscular de gentamicina en ratas, la fertilidad y el rendimiento reproductivo no se vieron afectados. No se dispone de estudios estándar de fertilidad con dexametasona. No existe información disponible relativa a los efectos de tetrizolina sobre la fertilidad en animales.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

##### Vía oftálmica:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña o moderada.

Después de la instilación, puede aparecer midriasis transitoria, visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales, que pueden afectar a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si aparecen estos efectos, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

##### Vía ótica:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No existen efectos conocidos con este medicamento sobre la capacidad de conducir o usar máquinas.

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen tabulado de las reacciones adversas

Se han observado las siguientes reacciones adversas durante la experiencia postcomercialización después de la administración oftálmica de este medicamento. La frecuencia no es conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación por órganos	Término MedDRA
Trastornos oculares	dolor ocular, irritación ocular, visión borrosa (ver también sección 4.4)
Trastornos del sistema inmunológico	hipersensibilidad (local)
Trastornos endocrinos	Síndrome de Cushing, supresión adrenal (ver sección 4.4).

Con gentamicina en general, el efecto adverso informado más frecuente es quemazón ocular tras la instilación.

Se han notificado, de forma muy rara, casos de calcificación corneal asociados al uso de colirios que contienen fosfatos en algunos pacientes con afectación significativa de la córnea.

##### Descripción de los efectos adversos seleccionados

##### Vía oftálmica:

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede ocasionar hipertensión ocular y/o glaucoma, que puede causar deterioro del nervio óptico, disminuyendo la agudeza visual y causando defectos en el campo visual; también puede producir catarata subcapsular posterior. También puede aparecer retraso en la cicatrización de la córnea (ver sección 4.4)

La dexametasona puede producir mareo, cefalea, queratitis, conjuntivitis, ojo seco, presencia de tinción en la córnea, fotofobia, visión borrosa, prurito en el ojo, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo aumentado, costra al margen del párpado, hiperemia ocular, erosión corneal, midriasis (ver sección 4.4).

Se sabe que en pacientes con enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, el uso tópico de corticosteroides provoca perforación corneal, más probable en tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

Se han desarrollado infecciones secundarias después del uso combinado de fármacos corticosteroides y antimicrobianos (ver sección 4.4).

Debido a la presencia de tetrizolina en la fórmula, puede aparecer blefaritis, dilatación de la pupila, aumento en la presión ocular, cambios en la visión y efectos adversos sistémicos como resultado de la absorción, que parecen más prevalentes en niños y personas de edad avanzada. Se ha notificado toxicidad sistémica con la aplicación tópica de fármacos simpaticomiméticos: cefalea, elevación de la presión sanguínea, sudoración, extrasístoles, taquicardia, desvanecimiento, y accidentes cerebrovasculares (ver sección 4.4).

Otras reacciones adversas informadas por vía oftálmica son conjuntivitis no específica, defectos epiteliales en la conjuntiva e hiperemia conjuntival. Conjuntivitis pseudomembranosa se ha informado tras el uso de gentamicina tópica al 0,3% .

#### **Vía ótica:**

Aunque es infrecuente, los pacientes que requieren el uso prolongado de aminoglucósidos tópicos para el tratamiento de otitis media crónica han experimentado pérdida auditiva neurosensorial.

Otros efectos adversos en vía ótica son: acné en administración prolongada, eritema, retraso en la cicatrización e irritación en la piel.

#### Población pediátrica

El uso excesivo de tetrizolina en niños puede causar depresión del sistema nervioso central y reducción significativa en la temperatura corporal (ver sección 4.9).

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

### **4.9 Sobredosis**

Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede ser eliminada de los ojos con agua templada.

En caso de sobredosis o ingestión accidental, la tetrizolina puede causar lo siguiente, especialmente en niños pequeños: depresión del sistema nervioso central con bajada de la temperatura corporal y síntomas de bradicardia, sudoración excesiva, adormecimiento y coma e hipertensión seguida de hipotensión. Los síntomas afectan a los sistemas cardiovascular y neurológico; otros síntomas son: palpitaciones, arritmias, dolor de cabeza, mareo, náuseas, vómitos, midriasis, dificultad respiratoria. El tratamiento es complementario y sintomático.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**



Grupo farmacoterapéutico: Preparados oftalmológicos y otológicos. Corticosteroides y antiinfecciosos en combinación. Dexametasona y antiinfecciosos.  
Código ATC: S03CA01.

#### Mecanismo de acción

La gentamicina es un antibiótico aminoglucósido bactericida rápido. Ejerce su efecto principal sobre células bacterianas, aunque su mecanismo exacto de acción no está totalmente dilucidado parece que inhibe la síntesis de proteínas en los patógenos susceptibles mediante enlace irreversible con la subunidad 30S del ribosoma.

Espectro de actividad: en general la gentamicina es activa frente a muchas bacterias aeróbicas gram-negativas y algunas aeróbicas gram-positivas. Es inactiva frente a hongos, virus y la mayoría de las bacterias anaerobias.

La gentamicina se usa tópicamente en el tratamiento de infecciones superficiales de los ojos causadas por bacterias susceptibles.

La dexametasona es un glucocorticoesteroide moderadamente potente tópico fluorado prácticamente sin ningún efecto sobre la retención de sodio. La eficacia de los corticosteroides para tratamiento de afecciones inflamatorias del ojo está establecida. La dexametasona tiene una duración de acción larga. Los corticosteroides tienen múltiples acciones que producen efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Disminuyen la inflamación por estabilización de los lisosomas en los neutrófilos. Investigaciones adicionales demostraron que los corticosteroides también inducen la proteína antiinflamatoria lipocortina, la cual inhibe a la enzima fosfolipasa A2 que inhibe la síntesis de prostaglandinas y productos de la lipooxigenasa. Los corticosteroides también se unen a receptores de glucocorticoides (GRs) localizados en el citoplasma. Tras la unión, el GR activado va hasta el núcleo donde se produce una regulación al alza de genes antiinflamatorios (ej., lipocortina, endopeptidasa neutra, inhibidores del activador del plasminógeno).

La tetrizolina es un fármaco simpaticomimético con efectos similares a nafazolina. Causa vasoconstricción y descongestión conjuntival debido a su actividad  $\alpha$ -adrenérgica. Así reduce el enrojecimiento de los ojos y la congestión vascular. Químicamente, la tetrizolina o tetrahidrozolina está clasificada como un imidazol. Los imidazoles tienen poco efecto en los vasos subyacentes de la epiesclerótica y la esclerótica.

#### Mecanismo de resistencia

El mecanismo más frecuente por el que las bacterias adquieren resistencia a los aminoglucósidos, es por inactivación a través de enzimas modificantes cuya síntesis es realizada fundamentalmente por genes plasmídicos y en muchos casos por trasposones.

La resistencia bacteriana a gentamicina es generalmente lenta en desarrollarse. La resistencia tiene lugar por varios mecanismos distintos: (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en el interior de la célula bacteriana, (2) reducción de la permeabilidad de la pared celular de la bacteria (interferencia con el transporte de gentamicina hacia el interior de la célula), y (3) presencia de un factor de resistencia mediado por plásmidos que es adquirido por conjugación, es decir inactivación de gentamicina por una serie de enzimas capaces de fosforilar, adenilar y acetilar. La información genética para los enzimas inactivantes puede encontrarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Puede darse resistencia cruzada con otros aminoglucósidos debido a inactivación, dependiendo del enzima específico inactivante.

La resistencia cruzada entre aminoglucósidos como gentamicina y tobramicina es debida a la sensibilidad a las mismas clases de enzimas modificantes adeniltransferasa (ANT) y acetiltransferasa (AAC). No obstante, entre los aminoglucósidos también existe una sensibilidad variable para otras clases de enzimas modificantes.

El fenotipo de resistencia a beta-lactámicos (como meticilina o penicilina) está relacionado con el fenotipo de resistencia a aminoglucósidos pero ninguno de los dos está relacionado con la virulencia y fenotipos patógenos. Se ha detectado que muchos estafilococos resistentes a meticilina son también resistentes a algunos aminoglucósidos.

#### Puntos de corte

Generalmente, la actividad de la gentamicina se describe *in vitro* por la concentración mínima inhibitoria (CMI) de un antibiótico, que es una medida de la potencia de un antibiótico frente a cada especie bacteriana. Se han definido los puntos de corte CMI que clasifican un aislado bacteriano como sensible o resistente a un antibiótico concreto. Se determinaron el punto de corte real CMI para gentamicina, seleccionado para una especie concreta teniendo en cuenta la sensibilidad intrínseca de la especie así como los valores farmacodinámicos  $C_{m\acute{a}x}$  y el AUC medidos en suero, tras administración oral. Estas designaciones de puntos de corte que clasifican los aislados bacterianos como sensibles o resistentes han sido de utilidad para predecir la eficacia clínica con antibióticos sistémicos. Tal como se menciona seguidamente, el punto de corte y el espectro *in vitro* se basan en la administración sistémica. Podrían no ser aplicables para la administración oftálmica u ótica del medicamento puesto que se obtienen concentraciones locales superiores y las características físico-químicas locales pueden influir en la actividad del medicamento en el lugar de administración. Se proponen, los siguientes puntos de corte CMI, que separan los microorganismos sensibles (S) de los resistentes (R):

#### Puntos de corte MIC para Gentamicina:

- Enterobacteriaceae  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 4$  mg/l
- *Pseudomonas*  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 4$  mg/l
- *Acinetobacter*  $S \leq 4$  mg/l,  $R > 4$  mg/l
- *Staphylococcus*  $S \leq 1$  mg/l,  $R > 1$  mg/l
- Especies no relacionadas  $S \leq 2$  mg/l,  $R > 4$  mg/l

#### Sensibilidad a gentamicina

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de las resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad de gentamicina en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos.

#### **Vía oftálmica:**

La siguiente información solo constituye una guía aproximada de las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a gentamicina en infecciones oculares. Se presentan especies bacterianas que se han obtenido de infecciones oculares externas.

#### **Bacterias de infecciones oculares externas**

#### **ESPECIES GENERALMENTE SENSIBLES**

#### **Microorganismos Gram-positivos aeróbicos**

*Bacillus cereus*

*Bacillus megaterium*

*Bacillus pumilus*

*Bacillus thuringiensis*

*Corynebacterium accolens*

*Corynebacterium bovis*

*Corynebacterium macginleyi*

*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*

*Kocuria kristinae*  
*Kocuria rhizophila*  
*Staphylococcus aureus* (meticilina sensible-MSSA)  
*Staphylococcus epidermidis* (meticilina sensible-MSSE)  
*Staphylococcus haemolyticus* (meticilina sensible- MSSH)  
*Staphylococcus*, otra spp. coagulasa-negativa (meticilina sensible-CONS)

**Microorganismos Gram-negativos aeróbicos**

*Acinetobacter baumannii*  
*Acinetobacter junii*  
*Acinetobacter ursingii*  
*Citrobacter koseri*  
*Escherichia coli*  
*Klebsiella oxytoca*  
*Klebsiella pneumoniae*  
*Moraxella catarrhalis*  
*Moraxella osloensis*  
*Moraxella morgani*  
*Neisseria perflava*  
*Proteus mirabilis*  
*Pseudomonas aeruginosa*  
*Serratia liquifaciens*  
*Serratia marcescens*

**ESPECIES CON LAS QUE PUEDE PRESENTARSE PROBLEMA DE RESISTENCIA ADQUIRIDA**

*Haemophilus influenzae*  
*Staphylococcus aureus* (meticilina resistente-MRSA)  
*Staphylococcus epidermidis* (meticilina resistente -MRSE)  
*Staphylococcus haemolyticus* (meticilina resistente - MRSH)  
*Staphylococcus*, otra spp. coagulasa-negativa (meticilina resistente -CONS)

**MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INTRÍNSECA**

**Microorganismos Gram-positivos aeróbicos**

*Enterococci faecalis*  
*Streptococcus mitis*  
*Streptococcus pneumoniae*  
*Streptococcus pyogenes*  
*Streptococcus sanguis*

**Microorganismos Gram-negativos aeróbicos**

*Chryseobacterium indologenes*  
*Stenotrophomonas maltophilia*

**Bacteria anaerobia**

*Propionibacterium acnes*

**Vía ótica:**

La siguiente información solo constituye una guía aproximada de las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a la gentamicina en infecciones óticas. Se presentan especies bacterianas obtenidas de infecciones óticas externas tales como otitis externa aguda.

## **Bacterias de infecciones óticas**

### **ESPECIES GENERALMENTE SENSIBLES**

#### **Microorganismos Gram-positivos aeróbicos**

*Corynebacterium auris*

*Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus capitis*

*Staphylococcus caprae*

*Staphylococcus epidermidis*

*Staphylococcus warneri*

*Turicella otitidis*

#### **Microorganismos Gram-negativos aeróbicos**

*Pseudomonas aeruginosa*

### **ESPECIES CON LAS QUE PUEDE PRESENTARSE PROBLEMA DE RESISTENCIA ADQUIRIDA**

Ninguna

### **MICROORGANISMOS CON RESISTENCIA INTRÍNSECA**

#### **Microorganismos Gram-positivos aeróbicos**

*Enterococcus faecalis*

#### **Microorganismos Gram-negativos aeróbicos**

*Achromobacter zylooxidans*

*Stenotrophomonas maltophilia*

### Efectos farmacodinámicos

La dexametasona es un corticosteroide moderadamente potente con una potencia anti-inflamatoria relativa mayor que la de prednisona o hidrocortisona.

### Eficacia clínica y seguridad

No se han realizado estudios clínicos recientes para gentamicina, dexametasona y tetrizolina.

### Población pediátrica

La seguridad y eficacia de gentamicina, dexametasona y tetrizolina no han sido estudiados en niños. Para obtener información relativa a la posología, precauciones y advertencias para pacientes pediátricos ver las secciones 4.2 y 4.4, respectivamente

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No hay datos disponibles sobre la farmacocinética de los componentes individuales (gentamicina, dexametasona y tetrizolina) tras la administración tópica (oftálmica u ótica) de la formulación combinada de dosis fijas de gentamicina/dexametasona/tetrizolina.

### **Gentamicina**

#### Absorción

Tras la administración oftálmica de dosis múltiples de 0,3% de gentamicina (3 mg/ml) en conejos, la gentamicina se absorbió alcanzando concentraciones desde 0,03 g/ml a 5 mg/ml en el humor acuoso.

No se dispone de datos de farmacocinética en humanos después de la administración ótica de dosis de 0,3% de gentamicina (3 mg/ml). Tras la administración ótica continuada de 40 mg/ml de gentamicina durante 30 minutos directamente en la membrana de la ventana redonda de orejas de cobayas, la gentamicina alcanzó una concentración máxima de 4,000 g/ml en la cóclea a las 3 horas.

La absorción de gentamicina es mayor cuando la córnea está erosionada.

La gentamicina se absorbió en 96 ojos de humanos sometidos a extracción de cataratas, transplante de córnea o enucleación, alcanzando niveles en humor acuoso desde 0,03 g/ml a 4,0 mg/ml.

No se ha evaluado la concentración plasmática de gentamicina tras la administración oftálmica y ótica.

La absorción a través de la piel denudada puede alcanzar el 5%, aunque toxicidad sistémica a través de esta vía no se ha informado.

### Distribución

Tras dos horas de infusión intravenosa de una dosis de 1 mg/ml en un grupo de adultos, se alcanzaron picos de gentamicina promedios de 4.5 µg/mL (intervalo: 0.5 µg/mL a 8 µg/mL) al final de la infusión. El volumen de distribución observado fue entre 0,27 y 0,37 l/kg. En humanos, alrededor del 25 al 30% de la dosis administrada de gentamicina se une a proteínas plasmáticas.

### Metabolismo

La gentamicina no sufre biotransformación ya que más del 90% del fármaco se excreta inalterado en orina a través de la filtración glomerular.

### Eliminación

La gentamicina se excreta principalmente inalterada en la orina por filtración glomerular con una semivida plasmática de eliminación que varía de 2 a 4 horas.

### Linealidad

No se ha establecido la linealidad entre la concentración plasmática de gentamicina y la dosis administrada.

## **Dexametasona**

### Absorción

Después de la administración oftálmica de una única dosis de dexametasona fosfato disódico de 0,1% (1 mg/ml) en conejos, se observaron concentraciones de dexametasona en el humor acuoso hasta las 6 horas con una exposición media (C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-6 h</sub>) de 0,93 g/ml y 121,67 µg•h/ml, respectivamente.

No hay datos disponibles de la farmacocinética de la dexametasona después de la administración ótica de una dosis de 0,1% (1 mg/ml) en el oído externo. Tras la administración continuada de 5 mg/ml de dexametasona durante 30 minutos directamente en la membrana de la ventana redonda de orejas de cobayas, la dexametasona alcanzó una concentración máxima de 13 mg/ml en la perilinfa en 1 hora.

Tras la administración oftálmica en humanos, la dexametasona es detectable después de 30 minutos en el humor acuoso con picos de los 90 a los 120 minutos y con una concentración media de 31 ng/mL. A las 12 horas se observan concentraciones bajas pero detectables en el humor acuoso. Además, tras la administración oftálmica de dosis de 0,1% de dexametasona fosfato disódico (1 mg/ml) en 20 pacientes fágicos cada 1,5 horas hasta el momento de la vitrectomía, la concentración en humor acuoso varió de 10 ng/ml a 60 ng/ml. Tras la administración oftálmica/ótica de dosis de dexametasona en 20 pacientes fágicos, la concentración plasmática fue de menos de 1,5 ng/ml.

### Distribución

La biodisponibilidad oral de dexametasona varió de 70 a 80% en individuos sanos y pacientes. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 0.58 l/kg y aproximadamente el 77% de la dosis administrada se unió a las proteínas plasmáticas.

### Metabolismo

Después de la administración oral, la dexametasona sufre una 6 $\beta$ -hidroxilación. El 60% de la dosis es recuperada como 6 $\beta$ -hidroxidexametasona y del 5 al 10% como 6 $\beta$ -hidroxi-20- dihidrodexametasona.

### Eliminación

Después de la administración intravenosa en bolo, se recuperó el 2,6% de la dosis inalterada en la orina. El promedio de vida media en machos y hembras fue de 4,2 horas y 5,6 horas respectivamente.

La diferencia observada no se atribuyó a cambios en el aclaramiento sistémico, sino a diferencias en el volumen de distribución y el peso corporal. El aclaramiento sistémico en humanos fue de 0.125 l/h/kg.

### Linealidad

Tras la administración oral, la exposición sistémica de la dexametsona (C<sub>max</sub> y AUC) fue menos proporcional a la dosis administrada (0.5 mg a 1.5 mg p.o).

## **Tetrizolina**

### Absorción

No hay datos disponibles sobre la absorción de tetrizolina en los tejidos oculares tras la administración oftálmica de una dosis de 0,05%. La acción vasoconstrictora y descongestiva de la tetrizolina comienza unos minutos después de la aplicación local.

No existen datos de la absorción de tetrizolina tras la administración ótica. Tras la administración oftálmica de una dosis de 0.05% de tetrizolina en humanos, se observó absorción sistémica con concentraciones plasmáticas inferiores a 0,4 ng/ml (intervalo: 0,068 ng / ml a 0,380 ng/ml).

### Eliminación

Después de la administración oftálmica de una dosis de 0,05% de tetrizolina en humanos, la semivida plasmática de eliminación de tetrizolina fue de aproximadamente 6 horas.

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos no clínicos no muestran riesgos especiales en humanos derivados de la exposición oftálmica a gentamicina o dexametasona según los estudios de toxicidad a dosis repetidas, de genotoxicidad y de carcinogénesis. Los datos no clínicos tampoco han mostrado riesgos especiales en humanos derivados de la exposición oftálmica a tetrizolina según los estudios de toxicidad a dosis repetidas o de genotoxicidad.

En un estudio especial de ototoxicidad en monos tratados con gentamicina (50 mg/kg/d) provocó pérdida de células capilares y redujo el grosor del epitelio sensorial.

### Toxicidad reproductiva en animales

Un estudio de toxicidad reproductiva de múltiples generaciones en ratas tratadas con gentamicina, no mostró efectos adversos sobre los parámetros reproductivos (fertilidad) en dosis de hasta 20 mg/kg/d después de la administración intramuscular.

Los estudios de teratogenicidad en ratones, ratas, cobayas y conejos tratados con gentamicina no mostraron ningún potencial de anomalías fetales. Después de administrar dosis parenterales de gentamicina, se observó fetotoxicidad, siendo evidente por la pérdida prenatal en ratones (10 mg/kg/d)

y crías muertas (50 mg/kg/d), así como reducciones en el peso al nacer, en el peso renal y en el número de nefrones en ratas (75 mg/kg/d). También se ha mostrado que dosis altas de gentamicina (110 mg/kg/d s.c.) durante la gestación pueden producir un aumento considerable y persistente de la presión arterial, así como nefrotoxicidad en la descendencia. También se ha demostrado que las altas dosis de gentamicina (110 mg / kg / día s.c.C.C.) durante la gestación producen aumentos significativos y persistentes de la presión arterial, así como nefrotoxicidad, en la rata expuesta un año después del nacimiento. No se han establecido NOELs.

No se han realizado estudios estándar de fertilidad con dexametasona. En un estudio no estándar, la dexametasona mejoró la fertilidad en un modelo de rata inmadura cebada con gonadotropina.

En estudios de desarrollo fetal embrionario con dexametasona en ratones, ratas y conejos, después de la administración sistémica materna de dosis tóxicas se observaron varias malformaciones. La dexametasona también ha mostrado ser teratogénica en ratones y conejos después de la administración oftálmica. El NOEL general para la toxicidad del desarrollo se derivó de un estudio (oral) en ratas y se basó en la embriotoxicidad (0,01 mg/kg/d). Según el área de superficie corporal, la relación entre el NOEL en rata con la dosis recomendada en humanos de 20 µg/kg/d es de aproximadamente 0,08.

No hay datos disponibles en animales sobre los riesgos de toxicidad reproductiva y del desarrollo con tetrizolina.

No se dispone de estudios de desarrollo peri y postnatal con gentamicina, dexametasona o tetrizolina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de benzalconio  
Cloruro de sodio  
Hidrogenofosfato de disodio dodecahidrato  
Povidona  
Agua purificada

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

2 años.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

No conservar a temperatura superior a 30 °C.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Envase cuentagotas (frasco de polietileno con tapón de rosca de polipropileno).  
Contenido: 10 ml de solución.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

NTC s.r.l. via Luigi Razza 3, 20124 Milán, Italia

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

51.174

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 01/Mayo/1973

Fecha de la última renovación: 01/Mayo/2008

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

Enero/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.