

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBREX® Solución Oftálmica Estéril
TOBREX® Ungüento Oftálmico Estéril

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Solución:

Activo: tobramicina 0.3% (3 mg/ml)

Preservante: cloruro de benzalconio 0.01% (0.1 mg/ml)

Inactivos: ácido bórico, sulfato de sodio, cloruro de sodio, tiloxapol, hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico (para ajustar pH), y agua purificada

Ungüento:

Activo: tobramicina 0.3% (3 mg/g)

Preservante: clorobutanol 0.5% (5 mg/g)

Inactivos: aceite mineral, vaselina sólida

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Oftálmica
Ungüento Oftálmico

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 *Indicaciones terapéuticas*

TOBREX® solución y ungüento oftálmico estéril son productos antibióticos tópicos indicados en el tratamiento de infecciones externas del ojo y de las áreas adyacentes ocasionadas por bacterias susceptibles. Una vigilancia apropiada de la respuesta a la terapia con antibióticos tópicos debe acompañar siempre al uso de TOBREX® solución o ungüento oftálmico. Estudios clínicos han demostrado que el uso de la tobramicina en niños es seguro y efectivo.

4.2 *Posología y Forma de Administración*

Solución: En casos leves a moderados, instilar una o dos gotas en el ojo u ojos afectados cada cuatro horas.

En las infecciones graves, instilar dos gotas en el ojo y ojos afectados cada hora hasta observar una mejoría. A partir de ese momento, el tratamiento debe ser reducido antes de su suspensión.

Ungüento: En casos leves a moderados, aplicar 1 a 1.5 centímetros del ungüento en el ojo u ojos afectados dos o tres veces por día.

En afecciones severas aplicar 1 a 1.5 centímetros del ungüento en el ojo u ojos afectados cada tres o cuatro horas hasta observar mejoría. A partir de ese momento, el tratamiento debe ser reducido antes de su suspensión. Luego de la aplicación del ungüento, dirigir la mirada hacia abajo antes de cerrar los párpados. TOBREX® ungüento puede ser utilizado concomitantemente con TOBREX® solución.

Método de Administración

- Sólo para uso ocular.
- Mantener el frasco bien cerrado cuando no esté en uso. Después de retirar la tapa, si el collar o anillo de seguridad está suelto, quítelo antes de usar el producto.
- Se recomienda la oclusión nasolacrimal o el cierre suave del párpado después de la administración. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía ocular y resultar en disminución de las reacciones adversas sistémicas.
- Si se utiliza más de un producto oftálmico tópico, los productos deben administrarse con una separación de al menos 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
- Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la solución, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero.

4.3. *Contraindicaciones*

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.

4.4. *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso*

- En algunos pacientes puede ocurrir sensibilidad a los aminoglucósidos administrados tópicamente. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar de los efectos locales a reacciones generalizadas como eritema, picazón, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, debe interrumpirse el tratamiento.
- Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad que los pacientes sensibles a la tobramicina ocular tópica también puedan ser sensibles a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.
- Se han producido reacciones adversas graves incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad en pacientes que recibieron tratamiento con tobramicina sistémica. Se recomienda precaución cuando se usa concomitantemente.
- Se debe proceder con cautela cuando se prescriba Tobrex Solución Oftálmica Estéril /Tobrex Ungüento Oftálmico Estéril a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado un trastorno neuromuscular como miastenia grave o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un posible efecto sobre la función neuromuscular
- Como ocurre con otras preparaciones de antibióticos, el uso prolongado de Tobrex Solución Oftálmica Estéril /Tobrex Ungüento Oftálmico Estéril puede resultar en crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo los hongos. Si ocurre superinfección, debe iniciarse la terapia apropiada.
- No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular. Tobrex Solución Oftálmica Estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora los lentes de contacto blandos. Evitar el contacto con lentes de contacto blandos. En caso que se permita que los pacientes usen lentes de contacto, se les debe instruir para quitarse los lentes de contacto antes de la aplicación de este producto y esperar por lo menos 15 minutos antes de la reinserción.

4.5. *Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción*

No se han descrito interacciones clínicamente relevantes con la dosificación ocular tópica.

4.6 *Embarazo y Lactancia*

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la administración ocular tópica de Tobrex Solución Oftálmica Estéril / Tobrex Ungüento Oftálmico Estéril en la fertilidad humana.

Embarazo

No hay o hay pocos datos sobre el uso de tobramicina ocular tópica en mujeres embarazadas. Tobramicina atraviesa la placenta al feto después de la administración intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que la tobramicina cause ototoxicidad por exposición *in utero*.

Los estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva a dosis consideradas suficientemente superiores a la dosis máxima humana derivada de Tobramicina Solución Oftálmica/Ungüento Oftálmico para tener relevancia clínica limitada. No se ha demostrado que Tobramicina induzca teratogenicidad en ratas o conejos.

Tobrex* Solución Oftálmica Estéril/ Tobrex* Ungüento Oftálmico Estéril debe usarse durante el embarazo sólo si es estrictamente necesario.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna después de la administración sistémica. Se desconoce si la tobramicina se excreta en la leche materna después de la administración ocular tópica. No es probable que la cantidad de Tobramicina sea detectable en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el lactante después del uso tópico del producto. Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si se suspende la lactancia materna o se discontinúa/suspende la terapia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

4.7. Efectos en la Capacidad para Conducir y Utilizar Maquinaria

La visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si se presenta visión borrosa después de la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o usar maquinaria.

4.8. Reacciones Adversas

Se reportaron las siguientes reacciones adversas durante los ensayos clínicos con [Tobrex Solución Oftálmica Estéril y/o Tobrex Ungüento Oftálmico Estéril] y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio: 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 $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas Término Preferido del MedDRA (v. 15.1)
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes</i> : hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes</i> : cefalea
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i> : malestar ocular, hiperemia ocular <i>Poco frecuentes</i> : queratitis, abrasión corneal, deterioro visual, visión borrosa, eritema del párpado, edema conjuntival, edema palpebral, dolor ocular, ojo seco, secreción ocular, prurito ocular, aumento de lagrimeo
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes</i> : urticaria, dermatitis, madarosis, leucoderma, prurito, piel seca

Otras reacciones adversas identificadas de la vigilancia post-comercialización son las siguientes. Las frecuencias no se pueden estimar de los datos disponibles.

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas <i>Término Preferido del MedDRA (v.15.1)</i>
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica
Trastorno ocular	Alergia en los ojos, irritación ocular, prurito de párpados
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción cutánea

4.9 **Sobredosis**

Debido a las características de esta preparación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, o en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco o tubo.

5. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

5.1. **Propiedades Farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: antibiótico
Código ATC: S01AA12

Mecanismo de acción

La tobramicina es un antibiótico potente, aminoglucósido bactericida de amplio espectro. Ejerce su efecto primario en las células bacterianas al inhibir la estructura y la síntesis de polipéptidos en el ribosoma.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a tobramicina se produce por varios mecanismos diferentes, incluyendo (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en la célula bacteriana; (2) interferencia con el transporte de tobramicina en la célula, y (3) inactivación de tobramicina por una serie de enzimas de adenilación, fosforilación y acetilación. La información genética para la producción de enzimas inactivantes puede realizarse en el cromosoma bacteriano o en los plásmidos. Puede producirse resistencia cruzada a otros aminoglucósidos.

Valores críticos

Los valores críticos y el espectro *in vitro* como se mencionan a continuación se basan en el uso sistémico. Estos valores críticos pueden no ser aplicables al uso ocular tópico del medicamento ya que se obtienen concentraciones más altas localmente y las circunstancias físicas y químicas locales pueden influir en la actividad del producto en el sitio de administración. De acuerdo con EUCAST, se definen los siguientes valores críticos para la tobramicina:

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l

- No relacionado con las especies $S \leq 2$ mg/l, $R > 4$ mg/l

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información que se encuentra a continuación proporciona únicamente una guía aproximada sobre las probabilidades que los microorganismos sean susceptibles a la tobramicina en este medicamento. Aquí se presentan las especies bacterianas que se han recuperado de infecciones oculares externas del ojo, como se observa en la conjuntivitis.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas y se necesita información local sobre resistencia, particularmente cuando se trata de infecciones graves. Cuando sea necesario, se debe buscar asesoramiento experto, cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad de la tobramicina en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

ESPECIES COMÚNMENTE SUSCEPTIBLES

Microorganismos aerobios Gram-positivos:

- *Bacillus megaterium*
- *Bacillus pumilus*
- *Corynebacterium macginleyi*
- *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
- *Kocuria kristinae*
- *Staphylococcus aureus* (susceptible a la meticilina - MSSA)
- *Staphylococcus epidermidis* (coagulase positivo y negativo)
- *Staphylococcus haemolyticus* (susceptible a la meticilina - MSSH)
- *Streptococci* (incluyendo algunas de las especies beta-hemolíticas del grupo A, algunas especies no hemolíticas y algunos *Streptococcus pneumoniae*)

Microorganismos aerobios Gram-negativos:

- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Acinetobacter junii*
- *Acinetobacter ursingii*
- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *H. aegyptius*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Morganella morganii*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Moraxella lacunata*
- *Moraxella osloensis*
- Algunas especies de *Neisseria*
- *Proteus mirabilis*
- La mayoría de las cepas de *Proteus vulgaris*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia liquifaciens*

Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

ESPECIES PARA LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

- *Acinetobacter baumannii*

- *Bacillus cereus*
- *Bacillus thuringiensis*
- *Kocuria rhizophila*
- *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina - MRSA)
- *Staphylococcus haemolyticus* (resistente a la meticilina-MRSH)
- *Staphylococcus*, otros spp coagulasa-negativo.
- *Serratia marcescens*

ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES

Microorganismos aerobios Gram-positivos

- *Enterococcus faecalis*
- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus sanguis*
- *Chryseobacterium indologenes*

Microorganismos aerobios Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Bacterias Anaerobias

- *Propionibacterium acnes*

Los estudios de susceptibilidad bacteriana demuestran que, en algunos casos, los microorganismos resistentes a la gentamicina retienen la susceptibilidad a la tobramicina.

Relación Farmacocinética/Farmacodinámica

No se ha establecido una relación farmacocinética/farmacodinámica específica para Tobrex Solución Oftálmica Estéril / Tobrex Ungüento Oftálmico Estéril. Los estudios publicados *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la tobramicina presenta un efecto post-antibiótico prolongado, el cual suprime eficazmente el crecimiento bacteriano a pesar de las bajas concentraciones séricas.

Los estudios de administración sistémica han reportado concentraciones máximas más altas con una vez al día, en comparación con regímenes de dosificación diaria múltiples. Sin embargo, el peso de la evidencia actual sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es igualmente eficaz a la dosificación diaria múltiple. La tobramicina exhibe una destrucción antimicrobiana dependiente de la concentración y una mayor eficacia con niveles crecientes de antibiótico por arriba de la CMI o concentración bactericida mínima (CBM).

Datos de estudios clínicos

Los datos acumulativos de seguridad de los estudios clínicos se presentan en la Sección 4.8.

Población de ancianos

No se han observado diferencias clínicas generales en la seguridad o eficacia entre las poblaciones de ancianos y otras poblaciones adultas.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

Absorción:

La absorción de la tobramicina es mínima a través de la córnea y la conjuntiva, con concentraciones pico de 3 µg/ml en humor acuoso después de 2 horas, seguido de una rápida disminución después de la administración tópica de tobramicina 0.3%. Además, la absorción sistémica de tobramicina en humanos es mínima después de la

administración ocular tópica. Sin embargo, la tobramicina 0.3% ocular tópica proporciona 527 ± 428 µg/ml de tobramicina en lágrimas humanas después de una dosis única. La concentración de la superficie ocular generalmente supera la CMI de los aislados más resistentes (CMI > 64 µg/ml).

Distribución:

El volumen sistémico de distribución es de 0.26 l/kg en el hombre. La unión a las proteínas plasmáticas humanas de tobramicina es baja, en menos del 10%.

Biotransformación:

La tobramicina se excreta en la orina principalmente como medicamento inalterado.

Excreción:

La tobramicina se excreta rápida y extensamente en la orina mediante filtración glomerular, principalmente como fármaco inalterado. El aclaramiento sistémico fue de 1.43 ± 0.34 mL/min/kg en pacientes con peso normal después de la administración intravenosa y su aclaramiento sistémico disminuyó proporcionalmente a la función renal. La vida media en plasma es de aproximadamente dos horas.

Farmacocinética de linealidad/no linealidad

No se ha evaluado la absorción ocular o sistémica con concentraciones de dosificación en aumento después de la administración ocular tópica. Por lo tanto, no se pudo establecer la linealidad de la exposición con la dosis ocular tópica.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática y renal

La farmacocinética de la tobramicina con solución oftálmica no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes.

Efecto de la edad en la farmacocinética

No hay cambios en la farmacocinética de la tobramicina con los pacientes mayores en comparación con los adultos más jóvenes.

Uso en pediatría:

Los aminoglucósidos, incluyendo la tobramicina, se han usado con frecuencia en niños, lactantes y recién nacidos para tratar infecciones Gram-negativas graves. Tobrex (tobramicina oftálmica 0.3%) está aprobado para usar en niños. La farmacología clínica de tobramicina en niños se ha descrito después de la administración sistémica.

5.3. Datos de Seguridad Preclínica

Los datos no clínicos no revelaron ningún riesgo especial para los seres humanos por la exposición ocular tópica a la tobramicina con base en estudios de toxicidad ocular tópica convencionales a dosis repetidas, estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad. Los efectos en estudios no clínicos reproductivos y de desarrollo con tobramicina se observaron sólo en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la dosis ocular máxima humana, indicando poca relevancia para el uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de Excipientes

Ungüento Oftálmico:

Clorobutanol

Vaselina sólida

Aceite mineral

Solución Oftálmica:

Cloruro de benzalconio

Ácido bórico

Tiloxapol

Cloruro de sodio

Sulfato de sodio anhidro

Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH),

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No se aplica.

6.3. Precauciones Especiales para Almacenamiento

Ungüento Oftálmico:

Almacenar a una temperatura de 2 a 8°C.

Descartar 4 semanas después de la primera apertura.

Solución Oftálmica:

Almacenar a una temperatura menor a 30°C.

No usar este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. Descartar 4 semanas después de la primera apertura.

6.4. Naturaleza y Contenido del Envase

Ungüento Oftálmico:

Tubo con 3.5 g.

Solución Oftálmica:

Dispensador CUENTAGOTAS [Droptainer] con 5 ml.

6.6. Instrucciones de Uso y Manipulación <y Eliminación>

Ningún requerimiento especial. Los productos no utilizados o el material de desecho deben descartarse de acuerdo con los requerimientos locales.

Fabricado por:

Novartis Biociencias S.A.

Av. N. S. da Assunção, 736 São Paulo - SP - Brasil

Industria Brasileira

S.A. Alcon-Couvreur N.V.,

Rijksweg 14, B-2870 Puurs (Bélgica)

©2019 Novartis

CCDS TDOC 0050771 V 2.1

2019-PSB/GLC-0957-s