

TobraDex® Suspensión Oftálmica Estéril

Tobramicina 0,3% y Dexametasona 0,1%

Suspensión Oftálmica

1. **DESCRIPCION:** TobraDex® (Tobramicina y Dexametasona) Suspensión Oftálmica Estéril, es una combinación de esteroide y antibiótico para uso tópico oftálmico.

2. COMPOSICION CUALITATIVA YCUANTITATIVA:

Cada ml contiene: Tobramicina.....3 mg. Dexametasona..... 1 mg.

Excipientes: Cloruro de benzalconio al 0,1mg/ml (conservante), Edetato disódico dihidratado, Cloruro de sodio, Sulfato de sodio anhidro, Tiloxapol, Hidroxietilcelulosa, Ácido sulfúrico, Hidróxido de sodio, Agua destilada.

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Suspensión Oftálmica estéril blanca

4. PARTICULARIDADES CLÍNICAS

4.1 Indicaciones:

TobraDex® Suspensión Oftálmica Estéril está indicado en el tratamiento de la inflamación ocular y en el tratamiento de las infecciones oculares superficiales. La tobramicina y la dexametasona en combinación están indicadas para ser administradas de manera tópica para el tratamiento de enfermedades oculares inflamatorias que responden a esteroides para las cuales se prescribe un corticosteroide, y cuando ocurra una infección bacteriana ocular superficial o se dé riesgo de infección bacteriana ocular.

Los corticosteroides oculares están indicados para las enfermedades inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, cornea, y segmento anterior del ojo. Su uso es aceptado inclusive para determinadas conjuntivitis infecciosas cuando es necesario disminuir el edema o la inflamación. También es indicado para la uveítis anterior crónica, y heridas corneales debidas a quemaduras químicas, térmicas, o radioactivas, o penetración de cuerpos extraños. La adición de un antibacteriano está indicada cuando el riesgo de la infección ocular superficial es alto o cuando existe un número potencialmente peligroso de bacterias a nivel ocular.

4.2 Posología y método de administración:

Posología

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo los ancianos

- Una o dos gotas instiladas en la(s) bolsa(s) conjuntival(es) cada 4 a 6 horas. Durante las iniciales 24 a 48 horas, la dosis puede incrementarse a una o dos horas. La frecuencia debe

reducirse gradualmente según lo asegure la mejora en signos clínicos. Se debe tomar cuidado para no discontinuar prematuramente la terapia.

- En enfermedad severa, una o dos gotas instiladas cada hora hasta que esté controlada la inflamación, y gradualmente reducirse la frecuencia a una o dos gotas cada 4 horas durante 4 a 8 días, y finalmente una a dos gotas cada día durante los 5 a 8 últimos días, de considerarse necesario.
- Es aconsejable que se haga un monitoreo rutinario de la presión intraocular.

Uso en personas con insuficiencia hepática y renal

TobraDex® Suspensión oftálmica estéril no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de tobramicina y dexametasona tras la administración tópica de este producto, el ajuste de dosis no es necesario.

Método de administración

- Sólo para uso ocular
- Tras remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- Hay que agitar bien la botella antes de usar.
- Para evitar contaminación de la punta del cuentagotas y la suspensión, hay que tomar cuidado para no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con la punta del cuentagotas de la botella TobraDex® Suspensión oftálmica estéril.
- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión nasolagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultan en una reducción en los efectos colaterales sistémicos.
- En el caso de terapia concomitante con otros productos oculares tópicos medicinales, debe permitirse un intervalo de 5 minutos entre las aplicaciones sucesivas. Ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratoconjuntivitis herpética.
- Vaccínea, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.
- Enfermedades por hongos de estructuras oculares o infecciones parasíticas no tratadas del ojo.
- Infecciones oculares micro-bacterianas

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

- Tras la instilación se recomienda cerrar suavemente los párpados y presionar con el dedo la zona del punto lagrimal para ocluirlo. Así se puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y lograr que haya menos efectos secundarios sistémicos.
- Algunos pacientes pueden ser alérgicos a los aminoglucósidos administrados por vía tópica. La intensidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas como eritema, prurito, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o aparición de ampollas. Si durante el uso de este medicamento

aparecen signos de hipersensibilidad, se debe suspender el tratamiento.

- Puede aparecer una hipersensibilidad cruzada a otros aminoglucósidos, y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se vuelven hipersensibles a la tobramicina tópica puedan serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.
- Serias reacciones adversas, incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad han ocurrido en pacientes que recibieron terapia sistémica de aminoglucósidos. Se aconseja precaución cuando TobraDex® Suspensión Oftálmica estéril es usado concomitantemente con aminoglucósidos sistémicos.
- Se debe tener precaución cuando se prescribe TobraDex® Suspensión Oftálmica estéril a pacientes con trastornos neuromusculares conocidos o sospechosos como miastenia gravis o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a su efecto potencial sobre la función neuromuscular.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, agudeza visual reducida y defectos del campo visual, y posterior formación de catarata sub-capsular. En pacientes que reciben terapia prolongada de corticosteroide oftálmico, la presión intraocular debe verificarse rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir más temprano que en adultos. TobraDex® Suspensión oftálmica estéril no está aprobado para uso en pacientes pediátricos. El riesgo de presión intraocular inducida por corticosteroide y/o formación de catarata se ve incrementado en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).
- Tras un tratamiento intensivo, o continuo y prolongado, los pacientes predispuestos, como los niños y los pacientes tratados con inhibidores de la CYP3A4 (como el ritonavir y el cobicistat), pueden presentar un síndrome de Cushing o un cuadro de supresión suprarrenal asociados a la absorción sistémica de la dexametasona por vía oftálmica (ver la sección 4.5). En estos casos no se debe interrumpir el tratamiento de forma brusca, sino ir reduciendo la dosis gradualmente.
- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en establecimiento de infecciones bacterianas, virales o por hongos o parasíticas y enmascarar los signos clínicos de infección.
- La infección por hongos debe sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. De ocurrir la infección por hongos, la terapia por corticosteroides debe discontinuarse.
- El uso prolongado de antibióticos tales como tobramicina puede resultar en súper crecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De ocurrir una súper infección, debe iniciarse una terapia apropiada.
- Los corticosteroides por vía tópica oftálmica pueden enlentecer la cicatrización de las heridas corneales. También los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos enlentecen o demoran la cicatrización. La coadministración tópica de AINE y corticosteroides puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización (Vea sección 4.5).
- En pacientes con afecciones que provocan un adelgazamiento de la córnea o la esclera, se han observado perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular. TobraDex® Suspensión oftálmica estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación del ojo y es conocido por descolorir las lentes de contacto blandas. Evitar contacto con lentes de contacto blandas. En el caso de que se les permita a los pacientes el uso de lentes de contacto, hay que instruirlos para remover las lentes de contacto antes de la aplicación de TobraDex® Suspensión oftálmica estéril y esperar al menos 15 minutos antes de

reinsertarlas.

4.5 Interacción con otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

- La coadministración tópica de corticosteroides y AINE puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización de la córnea.
- Los inhibidores de la CYP3A4, como el ritonavir y el cobicistat, pueden aumentar la exposición sistémica y por tanto el riesgo de supresión suprarrenal o de síndrome de Cushing (ver la sección 4.4). Debe evitarse la combinación con estos fármacos, salvo que sus beneficios compensen el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso deberá vigilarse la posible aparición de dichos efectos en los pacientes.

4.6 Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la tobramicina sobre la fertilidad humana o animal. Hay pocos datos clínicos para evaluar el efecto de la dexametasona sobre la fertilidad del varón y de la mujer. En un modelo experimental de ratas estimuladas con gonadotropina coriónica, la dexametasona no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad.

Embarazo

Los datos sobre el uso de la tobramicina y la dexametasona por vía tópica ocular en mujeres embarazadas son escasos o inexistentes. La tobramicina atraviesa la barrera placentaria y llega al feto cuando se administra por vía intravenosa a mujeres embarazadas. No se prevé que la tobramicina sea ototóxica por exposición intrauterina. El uso prolongado o repetido de corticosteroides durante el embarazo se ha asociado a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. En los lactantes cuyas madres han recibido dosis importantes de corticosteroides durante el embarazo debe vigilarse estrechamente la posible aparición de signos de hipoadrenalismo.

En estudios realizados en animales, la administración sistémica de tobramicina y dexametasona tuvo efectos tóxicos sobre la función reproductora. Dichos efectos se observaron con exposiciones consideradas suficientemente superiores a las alcanzadas con la máxima dosis ocular humana administrada cuando la madre utiliza el producto. No se ha observado que la tobramicina sea teratogénica en ratas ni en conejos. La administración ocular de dexametasona al 0,1% produjo anomalías fetales en conejos (Ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar TobraDex® Suspensión oftálmica estéril durante el embarazo.

Lactancia:

La tobramicina se excreta en la leche materna humana tras la administración sistémica. No hay datos

disponibles sobre el paso de la dexametasona a la leche humana. No se sabe si la tobramicina y la dexametasona se excretan en la leche humana tras la administración tópica ocular. No es probable que las concentraciones de tobramicina y dexametasona sean detectables en la leche humana o puedan producir efectos clínicos en el lactante tras el uso tópico del producto.

No se puede descartar el riesgo para los bebés amamantados. Es necesario decidir si la madre deja de amamantar o si el tratamiento se suspende o no se inicia, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

4.7 Efectos sobre la Habilidad de Conducir Coche y Usar Máquinas

La visión borrosa transitoria u otros trastornos visuales pueden afectar la capacidad para conducir o usar máquinas. Si tras la instilación el paciente ve borroso, deberá esperar a que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos con [Tobramicina-Dexametasona colirio] se notificaron las siguientes reacciones adversas, que se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Durante los ensayos clínicos con [Tobramicina-Dexametasona colirio] se notificaron las siguientes reacciones adversas, que se clasifican de acuerdo con la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10\,000$). Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad.

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas <i>Término preferente del MedDRA</i>
Trastornos oculares	<i>Infrecuentes:</i> presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito en el ojo, molestia ocular, irritación ocular <i>Raras:</i> queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales	<i>Raras:</i> disgeusia

En la farmacovigilancia posterior a la autorización de comercialización se identificaron otras reacciones adversas que comprenden las enumeradas a continuación. Los datos disponibles no permiten estimar las frecuencias.

Clase de órgano, aparato o sistema	Racciones adversas <i>Término preferente del MedDRA</i>
Trastornos del sistema inmunitario	reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	mareo, cefalea
Trastornos oculares	edema palpebral, eritema del párpado, midriasis, lagrimeo aumentado
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestia abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	eritema multiforme, erupción, hinchazón de cara, prurito

4.9 Sobredosis

Dadas las características de este medicamento, no se prevé ningún efecto tóxico por sobredosis ocular de este producto ni en caso de ingestión accidental del contenido de un frasco o un tubo.

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación; corticosteroides y antiinfecciosos en combinación.

Código ATC: S01CA01.

Mecanismo de acción

Los corticosteroides tópicos ejercen una acción antiinflamatoria y se han venido utilizando desde 1950 para el tratamiento de la inflamación del segmento anterior del ojo. Suprimen manifestaciones de la respuesta inflamatoria tales como el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, el depósito de colágeno, la formación de cicatriz y la proliferación fibroblástica. Los corticosteroides tópicos son eficaces en afecciones inflamatorias agudas de la conjuntiva, la esclera, la córnea, los párpados, el iris y el segmento anterior del globo ocular, así como en dolencias oculares de tipo alérgico.

La dexametasona es uno de los corticosteroides más potentes; es entre 5 y 14 veces más potente que la prednisolona y entre 25 y 75 veces más potente que la cortisona y la hidrocortisona. El hecho de que la dexametasona sea 2000 veces más soluble que la hidrocortisona y la prednisolona tiene gran importancia para el tratamiento aplicado localmente. El mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria de la dexametasona se desconoce. Inhibe varias citocinas inflamatorias y tiene múltiples efectos glucocorticoideos y mineralocorticoideos.

La dexametasona es un potente corticosteroide. Los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria contra diversos agentes y pueden enlentecer o demorar la cicatrización. Dado que pueden inhibir el mecanismo de defensa del organismo contra las infecciones, cuando dicha inhibición se considere

clínicamente significativa se puede coadministrar un antimicrobiano. La tobramicina es un antibacteriano que impide la proliferación bacteriana porque inhibe la síntesis de proteínas.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a la tobramicina se produce por varios mecanismos que comprenden: 1) alteraciones de la subunidad ribosómica en la bacteria; 2) interferencia del transporte de la tobramicina al interior de la célula y 3) inactivación de la tobramicina causada por una serie de enzimas que catalizan reacciones de adenilación, fosforilación y acetilación. La información genética para la producción de las enzimas inactivadoras puede encontrarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Pueden aparecer resistencias cruzadas a otros aminoglucósidos.

Valores críticos

Los valores críticos (*breakpoints*) y el espectro *in vitro* mencionados más adelante se basan en la administración sistémica. Estos valores críticos pueden no ser aplicables al uso tópico ocular del medicamento, ya que localmente las concentraciones obtenidas son más altas y las circunstancias físicas y químicas locales pueden influir en la actividad del producto en el sitio de administración. De acuerdo con la información del Comité Europeo de Antibiógramas (EUCAST), los valores críticos definidos para la tobramicina son los siguientes:

- Familia *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/l, R >4 mg/l
- Género *Pseudomonas* S ≤ 4 mg/l, R >4 mg/l
- Género *Acinetobacter* S ≤ 4 mg/l, R >4 mg/l
- Género *Staphylococcus* S ≤ 1 mg/l, R >1 mg/l
- Sin relación con especies S ≤ 2 mg/l, R >4 mg/l

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información enumerada a continuación solo proporciona una orientación aproximada sobre la probabilidad de que los microorganismos sean sensibles a la tobramicina de TobraDex®. En esta sección se incluyen las especies bacterianas aisladas de infecciones oculares externas, como las que se observan en una conjuntivitis.

En ciertas especies, la prevalencia de la resistencia adquirida puede variar según la ubicación geográfica y a lo largo del tiempo, por lo que es conveniente disponer de información local sobre las resistencias, especialmente al tratar infecciones severas. Cuando la prevalencia local de la resistencia sea tal que quepa poner en duda la utilidad de la tobramicina al menos en algunos tipos de infecciones, deberá consultarse con un experto.

ESPECIES HABITUALMENTE SENSIBLES

Microorganismos aerobios grampositivos:

- *Bacillus megaterium*

- *Bacillus pumilus*
- *Corynebacterium macginleyi*
- *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
- *Kocuria kristinae*
- *Staphylococcus aureus* (sensible a la meticilina [MSSA])
- *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa positivo y coagulasa negativo)
- *Staphylococcus haemolyticus* (sensible a la meticilina [MSSH])
- Estreptococos (comprende algunas especies β -hemolíticas del grupo A, algunas especies no hemolíticas y algunos neumococos de la especie *Streptococcus pneumoniae*)

Microorganismos aerobios gramnegativos:

- *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 liquefaciens*

Actividad antibacteriana contra otros patógenos de interés

ESPECIES POTENCIALMENTE PROBLEMÁTICAS DEBIDO A LA RESISTENCIA ADQUIRIDA

- *Acinetobacter baumannii*
- *Bacillus cereus*

- *Bacillus thuringiensis*
- *Kocuria rhizophila*
- *Staphylococcus aureus* (resistente a la meticilina [MRSA])
- *Staphylococcus haemolyticus* (resistente a la meticilina [MRSH])
- *Staphylococcus*, otras especies coagulasa negativas
- *Serratia marcescens*

MICROORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Microorganismos aerobios grampositivos

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

Microorganismos aerobios gramnegativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Bacterias anaerobias

- *Propionibacterium acnes*

Los estudios de sensibilidad bacteriana demuestran que, en algunos casos, los microorganismos resistentes a la gentamicina permanecen sensibles a la tobramicina.

Relación farmacocinética-farmacodinámica

No se ha establecido una relación farmacocinética-farmacodinámica específica para TobraDex®. En estudios publicados llevados a cabo en animales se constató que la farmacocinética de la dexametasona es independiente de la dosis.

En estudios *in vitro* e *in vivo* publicados se observó que la tobramicina tiene un efecto posantibiótico prolongado por el que inhibe eficazmente la proliferación bacteriana aun con bajas concentraciones séricas. En estudios de la administración sistémica de tobramicina se observaron concentraciones máximas más elevadas con las pautas posológicas de una dosis al día que con las de varias dosis diarias. Sin embargo, los datos actuales indican que la administración sistémica una vez al día es tan eficaz como la de varias dosis al día. La tobramicina tiene una capacidad bactericida dependiente de la concentración, y es más eficaz cuando su concentración aumenta por encima de la concentración inhibidora mínima (CIM) o la concentración bactericida mínima (CBM).

Datos de estudios clínicos

En la sección 4.8 se presentan los ensayos clínicos farmacodinámicos de los datos de seguridad acumulados de los ensayos clínicos.

Población geriátrica

No se observaron diferencias clínicas generales en la seguridad o la eficacia entre la población geriátrica y otras poblaciones adultas.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de TobraDex® en niños se han establecido por la amplia experiencia clínica, pero se dispone de pocos datos.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

La tobramicina se absorbe muy poco a través de la córnea y de la conjuntiva cuando el medicamento se administra por vía tópica ocular. Tras la administración tópica de tobramicina al 0,3% se alcanzaba una concentración máxima de 3 µg/ml en el humor acuoso a las 2 horas, con un rápido descenso posterior. No obstante, con TobraDex®, a los 2 minutos de la administración ocular, la lágrima humana contiene 542 ± 425 µg/ml de tobramicina, concentración que generalmente supera la CIM de los microorganismos aislados más resistentes (CIM >64 µg/ml).

La concentración máxima de dexametasona en el humor acuoso tras la administración de TobraDex® se alcanzaba aproximadamente a las 2 horas, con un valor medio de 32 ng/ml.

La absorción sistémica de la tobramicina tras la administración de TobraDex® era baja, con concentraciones plasmáticas generalmente por debajo del límite de cuantificación.

Tras la administración de TobraDex® se observaron concentraciones de dexametasona en plasma, pero eran muy bajas, siempre inferiores a 1 ng/ml.

La biodisponibilidad de la dexametasona oral estaba comprendida entre el 70% y el 80% en los sujetos normales y los pacientes.

Distribución

El volumen sistémico de distribución de la tobramicina en el varón es de 0,26 l/kg. El grado de unión de la tobramicina a las proteínas del plasma humano es bajo (inferior al 10%).

El volumen de distribución de la dexametasona en el estado estacionario era de 0,58 l/kg tras la administración intravenosa. El 77% de la dexametasona circula unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La tobramicina no se metaboliza, pero la dexametasona se metaboliza principalmente a 6β hidroxidexametasona y a un metabolito menor, la 6β-hidroxi-20-dihidrodexametasona.

Eliminación

La tobramicina se excreta con rapidez y casi exclusivamente en la orina por filtración glomerular, principalmente como fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa, la depuración sistémica de la tobramicina era de $1,43 \pm 0,34$ ml/min/kg en pacientes con peso normal y disminuía proporcionalmente a la función renal. La vida media de la tobramicina es de unas 2 horas.

Tras la administración intravenosa de dexametasona, la depuración sistémica era de 0,125 l/h/kg, y se recuperaba un 2,6% de la dosis en forma de fármaco original inalterado y un 70% en forma de metabolitos. Se ha notificado que la vida media es de 3-4 horas, pero se observó que es ligeramente más larga en varones. Esta diferencia observada no se atribuyó a cambios en la depuración sistémica de la dexametasona sino a diferencias en el volumen de distribución y el peso corporal.

Farmacocinética lineal y no lineal

No se ha estudiado la exposición ocular o sistémica tras la administración tópica oftálmica de tobramicina en concentraciones crecientes, por lo que no se ha podido establecer la linealidad de la exposición respecto a la dosis ocular tópica. Cuando se administró dexametasona al 0,033% junto con tobramicina al 0,3% por vía tópica oftálmica, la C_{máx} media de la dexametasona fue más baja que con TobraDex® (aproximadamente 25 ng/ml), pero la disminución no era proporcional a la dosis.

Uso en pacientes con disfunción hepática o renal

No se ha estudiado la farmacocinética de la tobramicina ni de la dexametasona tras la administración de TobraDex® en estas poblaciones de pacientes.

Efecto de la edad en la farmacocinética

La farmacocinética de la tobramicina no varía en los pacientes de más edad en comparación con los adultos más jóvenes. Tampoco se ha observado una correlación entre la edad y la concentración plasmática de dexametasona tras la administración de esta por vía oral.

Uso pediátrico

Los aminoglucósidos, incluida la tobramicina ocular tópica, se usan frecuentemente en niños, lactantes y neonatos para tratar infecciones graves por bacterias gramnegativas. Se ha descrito la farmacología clínica de la tobramicina en niños tras la administración sistémica. La farmacocinética de la dexametasona en la población pediátrica no parece diferir de la observada en los adultos cuando se administra por vía intravenosa.

5.3 Datos Pre-Clínicos de Seguridad

Los datos de estudios preclínicos convencionales de toxicidad tópica ocular con dosis repetidas, de genotoxicidad y de carcinogenia no mostraron que la exposición a la tobramicina o la dexametasona por vía tópica ocular entrañe riesgos especiales para el ser humano. Los efectos observados en los estudios preclínicos del desarrollo y de la función reproductora con tobramicina y dexametasona solo se manifestaban con exposiciones consideradas lo bastante superiores a las registradas con la máxima dosis ocular humana como para indicar que revisten poco interés a efectos del uso clínico del producto en tratamientos breves con dosis bajas.

6 PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de Excipientes

- Cloruro de Benzalconio
- Tiloxapol
- Edetato disódico dihidratado
- Cloruro de sodio
- Hidroxietilcelulosa
- Sulfato de sodio,
- Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar pH)
- Agua purificada

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Vida Útil

Hasta 24 meses. Descartar 4 semanas tras la primera apertura.

6.4 Precauciones Especiales para Almacenamiento

Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Almacenar verticalmente. No congelar.

6.5 Naturaleza y Contenido del Contenedor

Caja x frasco gotero x 5ml

Botella-dispensador de baja densidad de polietileno.

6.6 Instrucciones para Uso y Manipulación <y Descarte>

Sin requerimientos especiales.

Cualquier producto no usado o material residual debe descartarse de conformidad con los requerimientos locales.

TODO MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por:

NEOLAB Soluções Farmacêuticas Estéreis do Brasil LTDA – Brasil para Novartis Pharma

AG, Basilea- Suiza.

Importado y Distribuido por:

Novartis Ecuador S.A.

Quito-Ecuador

Versión: 2019-PSB/GLC-0958-s. Fecha de liberación: 22-mar-2019