

TOBRADEX®
Suspensión Oftálmica
Ungüento oftálmico

1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Suspensión oftálmica

Cada mL contiene:

Tobramicina..... 3 mg

Dexametasona..... 1 mg

Excipientes: Cloruro de benzalconio, Tiloxapol, Edetato disódico, Cloruro de sodio, Hidroxietilcelulosa, Sulfato de sodio anhidro, Ácido sulfúrico y/o Hidróxido de sodio (para ajustar el pH), Agua purificada, c.s.p.

Ungüento oftálmico

Cada 100mg contiene:

Tobramicina..... 300 mg

Dexametasona..... 100 mg

Excipientes: Clorobutanol anhidro, aceite mineral y petrolato blanco.

2. FORMA FARMACÉUTICA

Suspensión oftálmica.

Ungüento oftálmico.

3. DATOS CLÍNICOS

3.1. Indicaciones terapéuticas

Para afecciones inflamatorias oculares que responden a esteroides para las cuales está indicado un corticosteroide y donde existe infección ocular bacteriana, o riesgo de infección ocular bacteriana, debido a microorganismos sensibles a la tobramicina y resistentes a la mayoría de los otros antibióticos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, en adultos y niños de 2 años en adelante. Ver la sección "Propiedades farmacodinámicas".

Los esteroides oculares están indicados en afecciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y el segmento anterior del ojo, donde se acepta el riesgo inherente del uso de esteroides en algunas conjuntivitis infecciosas para obtener una disminución del edema y la inflamación. También están indicados en uveítis anterior crónica y lesión corneal provocados por agentes químicos, radiación, quemaduras térmicas o penetración de cuerpos extraños (teniendo en cuenta las contraindicaciones).

Los corticosteroides en forma de gotas oftálmicas o ungüentos oftálmicos deben prescribirse solo después de la examinación ocular.

Por favor, considere las recomendaciones oficiales con respecto al uso adecuado de antibióticos.

3.2. Posología y forma de administración

Suspensión oftálmica

Posología:

Instilar de 1 a 2 gotas en el saco conjuntival cada 4 horas. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede aumentarse a 1 o 2 gotas cada 2 horas. En caso de enfermedad grave, instilar 1 o 2 gotas cada hora hasta que se controle la inflamación, y disminuir gradualmente la frecuencia a 1 o 2 gotas cada 2 horas durante 3 días, y luego 1 a 2 gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días, y finalmente 1 a 2 gotas por día durante los últimos 5 a 8 días, si es necesario.

Se debe tener cuidado de no interrumpir la terapia prematuramente.

Se recomienda cerrar suavemente el párpado y mantener una oclusión nasolagrimal después de la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía ocular y dar como resultado una disminución de los efectos adversos sistémicos.

En caso de terapia concomitante con otros medicamentos oculares tópicos, se debe permitir un intervalo de 5 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar (ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Población pediátrica

TOBRADEX puede ser utilizado en niños de 2 años en adelante a la misma dosis que en adultos. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección "Propiedades farmacodinámicas". No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años y no hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía de administración: Oftálmica.

Para evitar la contaminación de la punta del gotero y la suspensión, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del gotero. Mantenga el frasco herméticamente cerrado cuando no esté en uso.

Después de quitar la tapa, si el precinto de seguridad está flojo, retirarlo antes de utilizar el producto.

Ungüento oftálmico

Posología:

Aplicar una pequeña cantidad (1 a 1.5 cm) en el saco conjuntival hasta 3 o 4 veces al día, o aplicar como complemento de las gotas oftálmicas durante el día y el ungüento oftálmico al acostarse.

Se recomienda cerrar suavemente el párpado y mantener una oclusión nasolagrimal después de la instilación. Esto permite reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía ocular y así reducir los efectos adversos sistémicos.

Si se utiliza más de una preparación oftálmica, los productos deben administrarse con una separación mínima de 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar. (ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").

Población pediátrica

TOBRADEX puede ser utilizado en niños de 2 años de edad en adelante a la misma dosis que en adultos. Los datos actualmente disponibles se describen en la sección "Propiedades

farmacodinámicas”. No se ha establecido la seguridad y eficacia de TOBRADEX en niños menores de 2 años. No hay datos disponibles.

Forma de administración

Vía de administración: Oftálmica.

Para evitar la contaminación del tubo y el ungüento, se debe tener cuidado de no tocar los párpados, las áreas circundantes u otras superficies con la punta del tubo. Mantenga el tubo herméticamente cerrado cuando no esté en uso.

1. Inclinar la cabeza hacia atrás.
2. Colocar un dedo en la mejilla justo debajo del ojo y tirar hacia abajo suavemente hasta que se forme una bolsa en forma de “V” entre el ojo y el párpado inferior.
3. Colocar una pequeña cantidad (1 a 1.5 cm) de TOBRADEX en la bolsa en forma de “V”. La punta del tubo no debe tocar el ojo.
4. Mirar hacia abajo por un momento antes de cerrar los ojos.

3.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a cualquiera de los excipientes.
- Hipersensibilidad a los aminoglucósidos.
- Queratitis por herpes simple.
- Vaccinia, varicela y otras infecciones virales de la córnea o la conjuntiva (excepto la queratitis por herpes zóster).
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones oculares parasitarias no tratadas.
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Infecciones o lesiones limitadas al epitelio corneal superficial.
- TOBRADEX no debe ser utilizado después de una extracción sin complicaciones de un cuerpo extraño de la córnea.

3.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Para uso ocular solamente. No es para inyección o ingestión.
- Para TOBRADEX, después de retirar la tapa, si el precinto de seguridad está flojo, retirarlo antes de utilizar el producto.
- La prescripción inicial y la renovación de la misma deben realizarse solo después de la examinación del paciente con la ayuda de un aumento como la biomicroscopía con lámpara de hendidura y, si es necesario, la tinción con fluoresceína.
- La sensibilidad a los aminoglucósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas como eritema, prurito, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones ampollasas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe ser suspendido.
- Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglucósidos, y se debe considerar la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizaron con tobramicina tópica también podrían ser sensibles a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.

- Se han producido reacciones adversas graves que incluyen neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad en pacientes que reciben terapia con aminoglucósidos sistémicos. Se recomienda precaución cuando se usan aminoglucósidos tópicos y sistémicos de forma concomitante (ver la sección “Reacciones Adversas”).
- Se debe tener precaución al prescribir TOBRADEX a pacientes con sospecha o sospecha de trastornos neuromusculares como miastenia gravis o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a su posible efecto sobre la función neuromuscular.
- El uso excesivo y/o prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos aumenta el riesgo de complicaciones oculares y puede causar efectos adversos sistémicos. Si la afección inflamatoria no mejora dentro de un período razonable durante el transcurso de la terapia, se deben establecer otras formas de terapia para reducir estos riesgos.
- La aplicación tópica de corticosteroides puede ir acompañada de una disminución en la secreción urinaria de cortisol, así como una disminución en la concentración plasmática de cortisol. Los corticosteroides se han asociado con la inhibición del eje hipotálamo-hipófiso- suprarrenal (HPA), el síndrome de Cushing y una menor tasa de crecimiento en niños, especialmente con tratamiento de dosis altas o de largo plazo.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede ocasionar hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño del nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defectos del campo visual, y formación de catarata subcapsular posterior. En pacientes que reciben terapia con corticosteroides oftálmicos durante 10 días o más, la presión intraocular debe controlarse de manera rutinaria y frecuente, aunque puede ser difícil en niños y pacientes no colaboradores. 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 antes que en adultos. Los pacientes con antecedentes familiares o personales de glaucoma tienen un mayor riesgo de un aumento inducido por corticosteroides en la presión intraocular. Los pacientes con glaucoma deben controlarse semanalmente.
- Se puede reportar una alteración visual con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas tales como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar al paciente para remitirlo a un oftalmólogo para la evaluación de posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que han sido reportadas después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.
- El síndrome de Cushing y/o la inhibición suprarrenal asociados con la absorción sistémica de dexametasona ocular pueden ocurrir después del tratamiento continuo intensivo o a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores de CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat). En estos casos, el tratamiento debe suspenderse progresivamente.
- El uso prolongado de corticosteroides también puede reducir la resistencia a y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de la infección, evitando el reconocimiento de la ineficacia del antibiótico. Por lo tanto, TOBRADEX solo debe utilizarse en infecciones purulentas agudas del ojo cuando el tratamiento con un producto de combinación esteroide/anti-infeccioso es médicamente necesario. La infección fúngica debe sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. Si se produce una infección fúngica, se debe suspender el tratamiento con corticosteroides.

- El uso de antibióticos como la tobramicina también puede provocar un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluidos los hongos. Si se produce una sobreinfección, debe iniciarse una terapia adecuada.
- El herpes simple ocular ha ocurrido en pacientes bajo tratamiento con corticosteroides sistémicos o locales para otras afecciones. El uso de medicación con corticosteroides en el tratamiento del herpes simple que no sea la queratitis epitelial por herpes simple, en la cual está contraindicado, requiere una gran precaución; la microscopía periódica con lámpara de hendidura es esencial.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que se producen perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de la herida corneal. También se sabe que los AINEs tópicos disminuyen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. (Ver la sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción").
- El tratamiento no debe suspenderse prematuramente ya que puede producirse un empeoramiento de la condición infecciosa o inflamatoria con la interrupción repentina de un tratamiento con antibióticos o altas dosis de corticosteroides, respectivamente.
- El riesgo de presión intraocular elevada y/o formación de cataratas inducida por corticosteroides aumenta en pacientes predispuestos (por ejemplo, diabetes).
- No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección o inflamación ocular.
- TOBRADEX contiene cloruro de benzalconio, que puede causar irritación ocular y se sabe que decolora las lentes de contacto blandas. Evite el contacto con lentes de contacto blandas. Los pacientes deben recibir instrucciones para quitarse las lentes de contacto antes de la aplicación de TOBRADEX y esperar al menos 15 minutos antes de la reinsertación.
- Después de la aplicación de las gotas oftálmicas, las siguientes medidas son útiles para reducir la resorción sistémica:
 - Mantenga el párpado cerrado durante 2 minutos.
 - Cierre el conducto lagrimal con el dedo durante 2 minutos.

Población pediátrica

Es aconsejable que la presión intraocular (PIO) se verifique con frecuencia. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos que reciben productos que contienen dexametasona, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por esteroides puede ser mayor en niños menores de 6 años y puede ocurrir antes que la respuesta a esteroides en adultos. La frecuencia y la duración del tratamiento deben considerarse cuidadosamente, y la PIO debe controlarse desde el inicio del tratamiento, reconociendo el riesgo del aumento rápido y significativo de la PIO inducido por esteroides en pacientes pediátricos.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- No se han realizado estudios de interacción.
- Se han reportado interacciones con la administración sistémica de los componentes individuales. El uso concomitante de esteroides tópicos y AINEs tópicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización de la córnea. Sin embargo, la absorción sistémica de tobramicina oftálmica y dexametasona es baja y la posibilidad de alguna interacción es mínima.
- Cuando se usan gotas oftálmicas que dilatan las pupilas (atropina y otras sustancias anticolinérgicas), que pueden causar elevación de la presión intraocular, el uso concomitante de TOBRADEX puede llevar a una elevación adicional de la presión intraocular.
- En pacientes tratados con ritonavir u otros inhibidores potentes del CYP3A4, las concentraciones plasmáticas de dexametasona pueden aumentar (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).
- Inhibidores de CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat): pueden disminuir la eliminación de dexametasona, lo que resulta en un aumento de los efectos y la inhibición suprarrenal/Síndrome de Cushing. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos adversos de los corticosteroides sistémicos, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos de los corticosteroides sistémicos.
- Si se utiliza más de una preparación oftálmica, los productos deben administrarse con una separación mínima de 5 minutos. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la tobramicina en la fertilidad humana o animal. Hay datos clínicos limitados para evaluar el efecto de la dexametasona en la fertilidad masculina o femenina. La dexametasona no presentó efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata preparada con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay o existe una cantidad limitada de datos del uso ocular tópico de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas. La tobramicina cruza la placenta hacia el feto después de la administración intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que la tobramicina cause ototoxicidad por exposición *en el útero*. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente en busca de signos de hipoadrenalismo. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva después de la administración tópica de dexametasona y después de la administración sistémica de dexametasona y tobramicina (ver la sección “Datos preclínicos de seguridad”). No se recomienda TOBRADEX durante el embarazo.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche humana después de la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de la dexametasona a la leche materna humana. Se desconoce si la tobramicina y la dexametasona se excretan en la leche humana después de la administración ocular tópica. No es probable que la cantidad de tobramicina y dexametasona sea detectable en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el lactante luego del uso tópico del producto.

No se puede excluir un riesgo para el niño lactante. Debe tomarse una decisión si se debe interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de la terapia teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la madre.

3.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

TOBRADEX tiene una influencia nula o insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, la visión borrosa temporal u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si se produce una visión borrosa en la aplicación, el paciente debe esperar hasta que la visión se aclare antes de conducir o utilizar máquinas.

3.8. Reacciones adversas

Resumen del Perfil de Seguridad

No se reportaron reacciones adversas graves relacionadas con TOBRADEX en estudios clínicos. Las reacciones adversas, relacionadas con el tratamiento, reportadas con mayor frecuencia fueron dolor ocular, aumento de la presión intraocular, irritación ocular y prurito ocular en menos del 1% de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se clasifican según la siguiente convención: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuente ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raro ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$), muy raro ($<1/10,000$), o desconocido (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las reacciones adversas se han observado durante los ensayos clínicos y la experiencia posterior a la comercialización con TOBRADEX.

Clasificación de Órganos y sistemas	Término preferido por MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Desconocido:</i> hipersensibilidad, reacción anafiláctica,
Trastornos del sistema nervioso	<i>Desconocido:</i> mareos, dolor de cabeza
Trastornos oculares	<i>Poco frecuente:</i> aumento de la presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, malestar ocular, irritación ocular <i>Raro:</i> queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular <i>Desconocido:</i> edema del párpado, eritema del párpado, midriasis, aumento del lagrimeo, queratitis ulcerativa
Trastornos Gastrointestinales	<i>Raro:</i> disgeusia <i>Desconocido:</i> náuseas, malestar abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Desconocido:</i> erupción cutánea, hinchazón de la cara, prurito, eritema multiforme

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

El uso tópico de corticosteroides oftálmicos puede provocar un aumento de la presión intraocular con daño del nervio óptico, disminución de la agudeza visual y defecto del campo visual, y formación de catarata subcapsular posterior (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Debido al componente esteroideo, en enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica existe un mayor riesgo de perforación, especialmente después de un tratamiento más prolongado (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

El desarrollo de infección secundaria se ha producido después del uso de combinaciones que contienen esteroides y antimicrobianos. Las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse casualmente con aplicaciones de esteroides a largo plazo. La posibilidad de invasión fúngica debe considerarse en cualquier ulceración corneal persistente donde se haya utilizado tratamiento con esteroides. También puede ocurrir una infección ocular secundaria debido a la inhibición de la inmunidad. (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Cuando se administra sistémicamente, la tobramicina puede inducir toxicidad renal, vestibular y del nervio auditivo, especialmente en pacientes que reciben dosis altas o tratamiento prolongado. Las dosis recomendadas para la administración ocular son significativamente más bajas que las utilizadas sistémicamente, y estos efectos sistémicos son extremadamente poco probables con TOBRADEX (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

La sensibilidad a los aminoglucósidos administrados por vía tópica puede ocurrir en algunos pacientes (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”).

Se han producido efectos no deseados con medicamentos combinados con esteroides/antibióticos que generalmente se pueden atribuir al componente esteroideo o al componente antibiótico. Se han reportado las siguientes reacciones adversas después del uso de dexametasona o tobramicina oftálmica tópica.

	Dexametasona	Tobramicina
Clasificación de Órganos o sistemas	Término preferido MedDRA	
Infecciones e infestaciones	<i>Raro:</i> infección ocular (exacerbación o secundaria)	<i>Muy raro:</i> infección ocular (secundaria)
Trastornos endocrinos	<i>Muy raro:</i> inhibición suprarrenal <i>Desconocido:</i> síndrome de Cushing, inhibición suprarrenal (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de	
Trastornos oculares	<i>Raro:</i> agudeza visual reducida, glaucoma, defecto del campo visual, catarata subcapsular <i>Desconocido:</i> Visión borrosa (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales de empleo”)	<i>Poco frecuente:</i> irritación ocular, hiperemia ocular, visión borrosa <i>Raro:</i> edema del párpado, prurito en los párpados, dolor ocular (periorbital)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	<i>Raro:</i> problemas de cicatrización	

Investigaciones	<i>Poco frecuente:</i> aumento de la presión intraocular	
Lesiones, intoxicación y complicaciones de procedimiento	<i>Raro:</i> lesión del nervio óptico <i>Muy raro:</i> perforación corneal	
Trastornos del sistema inmunológico		<i>Poco frecuente:</i> <i>hipersensibilidad (local)</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		<i>Poco frecuente:</i> <i>eritema (periorbital)</i>

Reporte de sospechas de reacciones adversas

Reportar las sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite el seguimiento continuo de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud reportar cualquier sospecha de reacciones adversas a través del sistema nacional de reporte.

3.9. Sobredosis

No es probable que ocurra una sobredosis tópica o que se asocie con toxicidad. Una sobredosis tópica de TOBRADEX se puede eliminar del ojo (s) con agua tibia. Debido a las características de esta preparación, no se esperan efectos tóxicos con una sobredosis ocular de este producto, o en caso de ingestión accidental del contenido del frasco. El tratamiento de una ingestión accidental es sintomático y de apoyo.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: corticosteroides y antiinfecciosos en combinación. Código ATC: S 01 CA 01

Modo de acción

La preparación contiene tobramicina, un antibiótico aminoglucósido rápidamente bactericida. Ejerce su efecto primario sobre las células bacterianas mediante la inhibición del ensamblaje y síntesis de polipéptidos en el ribosoma.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a la tobramicina ocurre por varios mecanismos diferentes que incluyen (1) alteraciones de la subunidad ribosómica dentro de la célula bacteriana; (2) interferencia con el transporte de tobramicina hacia 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 que inactivan puede ser transportada en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Puede ocurrir resistencia cruzada a otros aminoglucósidos.

Punto de corte

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

- *Enterobacteriaceae* S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L
- *Pseudomonas spp.* S ≤ 4 mg/L, R > 4 mg/L
- *Staphylococcus spp.* S ≤ 1 mg/L, R > 1 mg/L
- Especies no relacionadas S ≤ 2 mg/L, R > 4 mg/L

Relación farmacocinética/farmacodinámica

No se ha establecido una relación farmacocinética/farmacodinámica específica para TOBRADEX. La dexametasona ha demostrado una farmacocinética independiente de la dosis en estudios publicados en animales.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* publicados han demostrado que la tobramicina presenta un efecto post-antibiótico prolongado, que inhibe eficazmente el crecimiento bacteriano a pesar de las bajas concentraciones séricas. Los estudios de administración sistémica de tobramicina han reportado concentraciones máximas altas con un régimen de una vez al día en comparación con regímenes de múltiples dosis diarias. Sin embargo, el peso de la evidencia actual sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es igual de eficaz que la dosificación diaria múltiple. La tobramicina muestra una eliminación antimicrobiana dependiente de la concentración y una mayor eficacia con niveles crecientes de antibiótico por encima de la MIC o concentración bactericida mínima (MBC).

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información que se detalla a continuación brinda solo una guía aproximada sobre las probabilidades que los microorganismos sean susceptibles a la tobramicina en este medicamento. Las especies bacterianas que se han recuperado de las infecciones externas del ojo, como las observadas en la conjuntivitis, se presentan aquí.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para las especies seleccionadas, y es deseable contar con información local sobre la resistencia, especialmente cuando se tratan infecciones graves. Según sea necesario, se debe buscar la opinión de un experto cuando la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de la tobramicina en al menos algunos tipos de infecciones es cuestionable.

ESPECIES COMUNMENTE SUSCEPTIBLES

Microorganismos Aerobios Gram-positivos

Especies de *Corynebacterium*

Staphylococcus aureus (susceptibles a meticilina)

Microorganismos Aerobios Gram-negativos

Enterobacter cloacae

Klebsiella oxytoca

Moraxella catarrhalis

Neisseria meningitidis

Pseudomonas aeruginosa

Serratia marescens

Actividad antibacteriana contra otros patógenos relevantes

ESPECIES PARA LAS QUE LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Microorganismos Aerobios Gram-positivos

Corynebacterium diphtheriae

Staphylococcus aureus (resistente a la meticilina)

Staphylococcus, otras spp. coagulasa-negativa (resistente a la meticilina)

Microorganismos Aerobios Gram-negativos

Neisseria gonorrhoeae

ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES

Microorganismos Aerobios Gram-positivos

Streptococcus

pneumoniae

Streptococcus pyogenes

Microorganismos Aerobios Gram-negativos

Haemophilus influenzae

Bacterias Anaerobias

Propionibacterium acnes

Otros

Chlamydia trachomatis

La dexametasona es un corticosteroide moderadamente potente, que tiene una buena penetración en el tejido ocular. Los corticosteroides tienen un efecto antiinflamatorio, así como un efecto vasoconstrictor. Inhiben la respuesta inflamatoria y los síntomas en diversos trastornos sin curar básicamente estos trastornos.

Datos de estudios clínicos

Los datos acumulativos de seguridad de los estudios clínicos se presentan en la sección "Reacciones adversas".

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de TOBRADEX en niños se ha establecido mediante una amplia experiencia clínica, pero solo se dispone de datos limitados. En un estudio clínico de TOBRADEX para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, 29 pacientes pediátricos, con edades comprendidas entre 1 y 17 años, fueron tratados con 1 o 2 gotas de TOBRADEX cada 4 o 6 horas durante 5 o 7 días. En este estudio, no se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre pacientes adultos y pediátricos. Ver la sección "Posología y forma de administración" y "Advertencias y precauciones especiales de empleo" para obtener más información sobre el uso pediátrico.

4.2. Propiedades farmacocinéticas

Dexametasona

Los estudios realizados con TOBRADEX, han demostrado que la exposición sistémica a dexametasona es baja después del uso ocular tópico. Las concentraciones plasmáticas máximas oscilaron entre 220-888 pg/mL (valores medios 555 ± 217 pg/mL) después de la instilación de una gota de TOBRADEX en cada ojo, 4 veces al día, durante dos días consecutivos.

La dexametasona se elimina a través del metabolismo. Aproximadamente el 60% de la dosis se recupera en la orina como 6- β - hidroxidexametasona. La dexametasona no modificada no se recupera en la orina. La vida media plasmática por eliminación es relativamente corta, 3-4 horas. La dexametasona se une a la albúmina sérica aproximadamente en un 77-84%. La depuración varía de 0.111 a 0.225 l/hora y kg, y el volumen de distribución varía de 0.576 a 1.15 l/kg. La biodisponibilidad oral de la dexametasona es aproximadamente del 70%.

Tobramicina

Los estudios realizados con TOBRADEX han demostrado que la exposición sistémica a tobramicina es baja después del uso ocular tópico. No se pudieron determinar las concentraciones plasmáticas de tobramicina en 9 de 12 pacientes a los que se les ha sido administrado una gota de TOBRADEX, 4 veces al día, durante dos días consecutivos. La concentración plasmática más alta que pudo medirse fue de 0.25 μ g/mL, un valor que es 8 veces más pequeño que la concentración de 2 μ g/mL que se sabe que está por debajo del umbral asociado con el riesgo de nefrotoxicidad.

La tobramicina se excreta rápidamente en grandes cantidades en la orina a través de la filtración glomerular, principalmente sin modificar. La vida media plasmática es de aprox. 2 horas, con una depuración de 0.04 l/hora y kg y un volumen de distribución de 0.26 l/kg. La unión de la tobramicina a la albúmina plasmática es baja, menos del 10%. La biodisponibilidad oral es baja (<1%).

4.3. Datos preclínicos de seguridad

Se observaron efectos en estudios preclínicos convencionales de toxicidad a dosis repetidas solo a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la exposición máxima humana después de la aplicación tópica, lo que indica poca relevancia para el uso clínico.

Los datos preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de genotoxicidad. No se han realizado estudios para evaluar el potencial carcinogénico de la dexametasona.

La tobramicina atraviesa la placenta hacia la circulación fetal y el líquido amniótico. Se han reportado estudios en animales con administración sistémica materna de altas dosis de tobramicina durante la organogénesis a resultar en toxicidad renal en los fetos. Otros estudios realizados en ratas y conejos con tobramicina en dosis de hasta 100 mg/kg/día por vía parenteral (> 400 veces la dosis clínica máxima) no revelaron evidencia de daño al feto.

Se ha encontrado que los corticosteroides son teratogénicos en estudios con animales. La administración ocular de una preparación de dexametasona al 0.1% a conejas preñadas resultó en una mayor incidencia de anomalías fetales. Se ha observado retraso del crecimiento fetal y aumento de las tasas de mortalidad en ratas con terapia crónica con dexametasona.

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1. Incompatibilidades

No se han realizado estudios de incompatibilidad específicos con TOBRADEX.

5.2. Vida útil

24 meses

Descartar 4 semanas después de la primera apertura.

5.3. Precauciones especiales de conservación

Suspensión oftálmica: Conservar a una temperatura no mayor a 30°C. Proteger de la luz. Almacenar en posición vertical. Mantener fuera del alcance de los niños.

Ungüento oftálmico: Conservar a una temperatura no mayor a 25°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

5.4. Naturaleza y contenido del envase

Suspensión oftálmica: Caja de cartón con frasco gotero de polietileno de baja densidad x 5mL.

Ungüento oftálmico: Caja de cartón con tubo de aluminio colapsible blanco x 3.5g

5.5. Precauciones especiales de eliminación

Todo medicamento no utilizado o residuos deben ser eliminados de acuerdo a la normativa local.

Venta bajo receta médica.

Suspensión oftálmica:

Fabricado por:

NOVARTIS BIOCÍÊNCIAS S.A.

Brasil

Ungüento oftálmica:

Fabricado por:

s.a. ALCON COUVREUR n.v. Bélgica

FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

22 de marzo de 2019.