

TobraDex® colirio en suspensión o ungüento oftálmico

Composición

Sustancias activas

Colirio en suspensión: Tobramicina, dexametasona.

Ungüento oftálmico: Tobramicina, dexametasona.

Excipientes

Colirio en suspensión: Cloruro de benzalconio (0,1 mg/ml), edetato de disodio, cloruro de sodio, sulfato de sodio anhidro, tiloxapol, hidroxietilcelulosa, ácido sulfúrico, hidróxido de sodio, agua purificada.

Ungüento oftálmico: Clorobutanol, vaselina líquida, vaselina filante.

Forma farmacéutica y cantidad de sustancia activa por unidad

Colirio en suspensión: 3 mg de tobramicina y 1 mg de dexametasona en 1 ml.

Ungüento oftálmico: 3 mg de tobramicina y 1 mg de dexametasona en 1 g.

Indicaciones y posibles usos

Inflamaciones del segmento anterior del ojo que respondan a los glucocorticoesteroides y vayan acompañadas de una infección (o conlleven riesgo de infección) por patógenos sensibles a la tobramicina.

Posología y administración

Colirio en suspensión

Posología habitual

Adultos con trastornos *leves*: De 4 a 6 instilaciones al día.

Adultos con trastornos *severos*: Instilar en el saco conjuntival del ojo afectado 1 o 2 gotas cada 2 horas hasta que ceda la inflamación (por lo general, al cabo de 24 a 48 horas). La frecuencia posterior de las instilaciones se va reduciendo gradualmente en función del cuadro clínico.

Duración del tratamiento

Es importante no suspender el tratamiento antes de tiempo.

Al comienzo del tratamiento no se deben recetar más de 20 ml de colirio en suspensión TobraDex.

Solo debe administrarse más tratamiento una vez reevaluado el cuadro clínico.

No hay experiencia con tratamientos superiores a 20 días.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso ni la seguridad del colirio en suspensión TobraDex en niños ni adolescentes.

Observación

Tras la instilación se recomienda cerrar suavemente los párpados y presionar con el dedo la zona del punto lagrimal para ocluirlo. Con ello se puede disminuir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y reducir las reacciones adversas sistémicas.

Ungüento oftálmico

Posología habitual

Adultos: Aplicar 3 o 4 veces al día una cinta de aproximadamente 1,3 cm (una media de 0,077 mg de tobramicina y 0,026 mg de dexametasona) en el saco conjuntival del ojo afectado.

El ungüento oftálmico TobraDex se puede usar también en combinación con el colirio en suspensión TobraDex antes de acostarse como tratamiento complementario nocturno.

Duración del tratamiento

Al comienzo del tratamiento no se deben recetar más de 8 g de ungüento oftálmico. Solo debe administrarse más tratamiento una vez reevaluado el cuadro clínico. No hay experiencia con tratamientos superiores a 20 días.

Niños y adolescentes

No se ha estudiado el uso ni la seguridad del ungüento oftálmico TobraDex en niños ni adolescentes.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquiera de las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratitis por herpes simple (queratitis dendrítica).
- Enfermedades de la córnea y de la conjuntiva por el virus de la vaccinia, el de la varicela u otros virus.
- Parasitosis oculares no tratadas o micosis oculares.
- Infecciones oculares micobacterianas (p. ej., tuberculosis ocular).
- Tras la extracción sin complicaciones de un cuerpo extraño (por el riesgo de micosis en la córnea lesionada o el riesgo de absorción excesiva del producto).
- Lesiones y úlceras de la córnea (por el riesgo de empeoramiento de la infección o de perforación corneal).
- Glaucoma.

Advertencias y precauciones

No se ha estudiado el uso ni la seguridad del colirio en suspensión y del ungüento oftálmico TobraDex en niños ni adolescentes. Por ello, no se recomienda el uso del colirio en suspensión ni del ungüento oftálmico TobraDex en niños y adolescentes.

En algunos pacientes puede aparecer hipersensibilidad a los aminoglucósidos (como la tobramicina) administrados por vía tópica. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede ir desde efectos locales hasta reacciones generalizadas tales como eritema, prurito, erupciones cutáneas con habones, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones ampollosas. Si se presentan reacciones de hipersensibilidad debe retirarse el tratamiento.

Puede aparecer sensibilidad cruzada a otros aminoglucósidos. En pacientes que se hayan vuelto hipersensibles a la tobramicina tópica se debe contemplar la posible hipersensibilidad a otros aminoglucósidos administrados por vía tópica o sistémica.

Podrían aparecer reacciones adversas severas (incluidas manifestaciones de neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad) en pacientes tratados con aminoglucósidos sistémicos. Se requiere cautela si se usa el colirio o el ungüento oftálmico TobraDex junto con aminoglucósidos sistémicos.

Se requiere cautela cuando se prescriba TobraDex colirio o ungüento oftálmico a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado una enfermedad neuromuscular, como la miastenia grave o la enfermedad de Parkinson. Por su posible efecto sobre la función neuromuscular, los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular.

Como sucede con otros antibióticos, durante el uso prolongado de TobraDex podría presentarse un sobrecrecimiento de patógenos resistentes. En caso de sobreinfección debe instaurarse el tratamiento adecuado.

El uso prolongado de corticoesteroides por vía tópica oftálmica puede producir un aumento de la presión intraocular o glaucoma (con lesión del nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos campimétricos). En los pacientes propensos, el aumento de la presión intraocular puede aparecer al cabo de apenas una semana de tratamiento.

Si se usan corticoesteroides durante más de 10 días, es necesario vigilar periódicamente la presión intraocular. Esto reviste especial importancia en los niños y adolescentes, ya que corren más riesgo de tener elevaciones de la presión intraocular secundarias a los corticoesteroides y pueden presentar aumentos más rápidos de la presión.

El tratamiento prolongado con corticoesteroides tópicos puede dar lugar a la formación de una catarata subcapsular posterior. Este riesgo es especialmente mayor en ciertas poblaciones, como los pacientes con diabetes mellitus.

Los corticoesteroides pueden favorecer las infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias y enmascarar su sintomatología.

Si se usa durante períodos prolongados el producto, se debe analizar el riesgo de micosis, sobre todo en caso de úlceras corneales. En caso de micosis debe retirarse el tratamiento con corticoesteroides.

Los corticosteroides por vía tópica pueden enlentecer la cicatrización de las heridas corneales. Los antiinflamatorios no esteroides (AINE) tópicos también pueden enlentecer o demorar la cicatrización. El uso concomitante de AINE y corticoesteroides tópicos puede agudizar los problemas de cicatrización (véase «Interacciones»).

En pacientes con afecciones causantes de un adelgazamiento de la córnea o la esclera pueden aparecer perforaciones con el uso de corticoesteroides tópicos.

Tras un uso intensivo, o continuo y prolongado, los pacientes propensos —como los niños y los pacientes tratados con inhibidores de la CYP3A4 (p. ej., 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 administrada por vía ocular (véase «Interacciones»). En estos casos no se debe interrumpir el tratamiento de forma brusca, sino ir reduciendo la dosis gradualmente.

Precauciones generales

Como sucede con todos los corticoesteroides y antibióticos, TobraDex solo debe usarse tras una exploración oftalmológica minuciosa.

En las infecciones oculares purulentas agudas, los corticoesteroides pueden enmascarar el cuadro clínico o agudizar la infección.

En ausencia de mejoría al cabo de 7 u 8 días de tratamiento, se deben contemplar otras medidas terapéuticas.

El colirio en suspensión TobraDex es para uso exclusivamente tópico y no está pensado para su inyección.

Usuarios de lentes de contacto

El colirio en suspensión TobraDex contiene cloruro de benzalconio, un conservante que puede causar irritación ocular y colorea los lentes de contacto blandos. Se debe evitar que el producto entre en contacto con este tipo de lentes.

En caso de que se permita al paciente usar lentes de contacto durante el tratamiento, debe quitárselos antes de aplicarse TobraDex colirio en suspensión y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocárselos.

Interacciones

No se han realizado estudios sobre interacciones.

Los inhibidores de la CYP3A4, como el ritonavir y el cobicistat, pueden aumentar la exposición sistémica, lo que a su vez aumenta el riesgo de supresión suprarrenal o de síndrome de Cushing (véase «Advertencias y precauciones»). Debe evitarse la combinación salvo que los beneficios compensen el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso deberá vigilarse la posible aparición de dichos efectos en los pacientes.

Los corticoesteroides pueden aumentar la presión intraocular. Esto debe tenerse en cuenta en los pacientes que reciban además midriáticos o antiglaucomatosos.

La coadministración de AINE y corticoesteroides tópicos puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización.

El uso concomitante de barbitúricos puede reducir el efecto farmacológico de los corticoesteroides.

Los pacientes que reciban más de un medicamento oftálmico deben aguardar al menos 5 minutos entre la administración de un producto y la del siguiente. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Los datos sobre el uso de la tobramicina y la dexametasona por vía tópica oftálmica en mujeres embarazadas son escasos o nulos. La tobramicina administrada por vía intravenosa a embarazadas llega al feto a través de la placenta. No se prevé que cause ototoxicidad por la exposición intrauterina. La administración prolongada o repetida de corticoesteroides durante el embarazo se ha asociado a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. En los bebés de las mujeres que

hayan recibido dosis importantes de corticoesteroides durante el embarazo se debe mantener una vigilancia estrecha por si aparecen síntomas de insuficiencia suprarrenal.

En los estudios realizados con animales se observaron efectos adversos en los fetos (véase «Datos preclínicos»).

No se recomienda el uso de TobraDex durante el embarazo.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna tras la administración sistémica.

No hay datos sobre la excreción de la dexametasona en la leche materna. No se sabe si la tobramicina y la dexametasona se excretan en la leche materna tras la administración tópica oftálmica. No se puede descartar que haya riesgo para los bebés amamantados. Por lo tanto, las pacientes deben suspender la lactancia o el uso del producto, en función de las circunstancias clínicas.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Una visión borrosa transitoria u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad del paciente para conducir o utilizar máquinas. Si el paciente presenta visión borrosa después de instilarse el medicamento, no debe conducir ni utilizar máquinas hasta que haya desaparecido esta alteración.

Efectos adversos

Los efectos adversos notificados con más frecuencia en los estudios clínicos fueron el dolor ocular, la presión intraocular aumentada, la irritación ocular y el prurito ocular, cada uno de los cuales afectó menos del 1% de los pacientes.

Los efectos adversos que se citan a continuación se produjeron en estudios clínicos y se clasifican con la siguiente convención:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuentes (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raros (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$) y muy raros ($< 1/10\ 000$).

Trastornos oculares

Infrecuentes: presión intraocular aumentada, dolor ocular, irritación ocular, prurito ocular, molestia ocular.

Raros: queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular.

Trastornos gastrointestinales

Raros: disgeusia.

Efectos adversos desde la comercialización

Desde la comercialización se han notificado también los efectos adversos que se indican a continuación. Con los datos disponibles no es posible determinar su frecuencia.

Trastornos del sistema inmunitario

Hipersensibilidad, reacción anafiláctica.

Trastornos del sistema nervioso

Mareo, cefalea.

Trastornos oculares

Edema palpebral, eritema palpebral, midriasis, lagrimeo aumentado.

Trastornos gastrointestinales

Náuseas, molestia abdominal.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo

Erupción, hinchazón de cara, prurito, eritema multiforme.

Otros efectos adversos que se observaron con uno de los componentes y pueden presentarse también con TobraDex:

Tobramicina

Trastornos oculares: abrasión corneal, alteración visual, edema conjuntival, secreción ocular.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: urticaria, dermatitis, madarosis, leucodermia, piel seca.

Dexametasona

Trastornos oculares: conjuntivitis, defectos visibles debidos a tinción vital de la córnea, fotofobia, sensación de cuerpo extraño, sensación anormal en el ojo, costra en margen palpebral, irritación, glaucoma, queratitis ulcerosa, agudeza visual disminuida, erosión corneal, ptosis.

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos: síndrome de Cushing, insuficiencia suprarrenal.

Es muy importante que se notifiquen las sospechas de efectos adversos tras la autorización de un medicamento. Ello permite la evaluación constante del balance de beneficios y riesgos del medicamento. Se pide a los profesionales de la salud que notifiquen todas las sospechas de efectos

adversos nuevos o graves a través del portal internético del sistema electrónico de vigilancia EIViS (*Electronic Vigilance System*). En www.swissmedic.ch puede consultarse información adicional.

Sobredosis

Dadas las características de este medicamento, no cabe prever efectos tóxicos por la administración oftálmica o la ingestión accidental.

Signos y síntomas

Los síntomas locales de la sobredosis (por ejemplo, queratitis puntiforme, eritema, lagrimeo, prurito palpebral y edema) suelen parecerse a los de los efectos adversos.

Se sabe que la dexametasona tópica puede en ocasiones dar lugar a una presión intraocular aumentada.

Propiedades y acciones

Código ATC

S01CA01

Modo de acción

TobraDex colirio en suspensión y ungüento oftálmico contienen dos sustancias activas: tobramicina (un antibiótico) y dexametasona (un glucocorticoesteroide). TobraDex tiene por ello efecto bactericida sobre patógenos gramnegativos y algunos grampositivos (p. ej., estafilococos) y al mismo tiempo un efecto antiinflamatorio. Como sucede con los demás aminoglucósidos, el efecto bactericida de la tobramicina se debe a la inhibición de la síntesis proteica en la célula bacteriana.

Efecto antiinflamatorio

El efecto antiinflamatorio se debe al glucocorticoesteroide dexametasona.

Farmacodinámica

No se cuenta con datos.

Eficacia clínica

En estudios *in vitro* realizados con la tobramicina se encontraron las siguientes concentraciones inhibitoras para los principales patógenos implicados en infecciones oculares:

Sensible (CIM₉₀ < 4,0 µg/ml)

- *Staphylococcus aureus* (salvo las especies resistentes a la meticilina)
- *Staphylococcus epidermidis*
- *Streptococcus viridans* (especies sensibles a la penicilina)

- *Acinetobacter anitratus*
- *Haemophilus influenzae*
- *Haemophilus spp.*
- *Moraxella spp.*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Escherichia coli*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Morganella morganii*
- *Proteus mirabilis*
- *Proteus vulgaris*

Resistentes* ($CIM_{90} > 16,0 \mu\text{g/ml}$)

- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus pyogenes*
- *Streptococcus viridans* (especies resistentes a la penicilina)
- *Serratia*

* *Resistentes*: La clasificación está basada en la definición correspondiente al tratamiento sistémico con tobramicina, en el que se alcanzan concentraciones séricas de $4,0 \mu\text{g/ml}$.

Esto contrasta con la concentración inicial de $3000 \mu\text{g/ml}$ que se logra al administrar TobraDex por vía tópica ocular.

En algunos casos, la tobramicina presenta también actividad antibacteriana contra patógenos resistentes a la gentamicina.

Durante el uso prolongado no se puede descartar la aparición de resistencias bacterianas al producto.

En especial, la tobramicina es ineficaz contra las clamidias, los hongos y la mayoría de los anaerobios.

Son habituales las resistencias cruzadas inducidas por el factor R entre aminoglucósidos. La tasa de resistencias es del 10% para *Pseudomonas aeruginosa* y *E. coli*, del 12% para *Klebsiella*, del 5% al 20% para *Enterobacter spp.* y del 20% para *Proteus spp.*

Farmacocinética

Tobramicina

Absorción

Luego de su aplicación tópica, la tobramicina se absorbe a la córnea y alcanza las concentraciones máximas al cabo de 20 minutos. Se desconoce el grado de disponibilidad sistémica que alcanza tras su aplicación local ocular.

Distribución

La vida media plasmática de la tobramicina suele ser de 2 horas.

Metabolismo

La transformación metabólica es escasa o nula.

Eliminación

La tobramicina se elimina casi exclusivamente por filtración glomerular.

Dexametasona

Absorción

Luego de la instilación ocular, la dexametasona se absorbe por la córnea y alcanza el humor acuoso. Las concentraciones máximas se alcanzan en un plazo de 1 a 2 horas. También para la dexametasona se desconoce la disponibilidad sistémica tras su aplicación local ocular.

Distribución

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

Metabolismo

No se cuenta con datos.

Eliminación

La mayor parte de la dexametasona se elimina en forma de metabolitos. La vida media sistémica es de 3 horas.

Datos preclínicos

Los datos obtenidos en estudios preclínicos de toxicidad de la administración ocular repetida no indican la existencia de peligros especiales para el ser humano. Los ensayos de genotoxicidad realizados con la tobramicina y la dexametasona fueron negativos.

Se constató que la dexametasona era teratogena luego de su administración ocular en ratones y conejos (paladar hendido y, en menor medida, otras malformaciones). En el ser humano, los casos publicados hasta ahora no indican aumento del riesgo de malformaciones, aunque la cantidad de casos es demasiado escasa como para descartar ningún riesgo con certeza. En las ratas y los conejos no se observaron efectos teratogénos de la tobramicina.

Los estudios con animales indicaron la aparición de efectos fetales neuro- y nefrotóxicos tras la administración sistémica de dosis mayores. No se han estudiado los efectos derivados de la aplicación tópica.

Carcinogenia

En los estudios de carcinogenia realizados con la tobramicina en ratas no hubo indicio alguno de potencial carcinógeno. No se han hecho estudios de carcinogenia con la dexametasona.

Otros datos

Período de validez

No debe usarse el colirio en suspensión o el ungüento TobraDex una vez pasada la fecha de caducidad.

Período de validez del envase abierto

Una vez abierto el frasco o tubo, se debe utilizar en un plazo de 30 días.

Precauciones especiales de conservación

El gotero o tubo se debe conservar a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) y fuera del alcance de los niños.

Instrucciones de uso y manipulación

Colirio en suspensión: Conservar el frasco en posición vertical y agitarlo bien antes de usarlo.

Cerrarlo herméticamente y de inmediato tras su uso.

Una vez abierto el frasco, y antes de usarlo, retirar la anilla de seguridad que quedó suelta.

Ungüento oftálmico: Cerrar herméticamente y de inmediato el tubo tras su uso.

Presentaciones

Colirio en suspensión TobraDex: gotero de 5 ml [A]

Ungüento oftálmico TobraDex: tubo de 3,5 g [A]