

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBRADEX® Suspensión Oftálmica Estéril

TOBRADEX® Ungüento Oftálmico Estéril

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

TOBRADEX® Suspensión Oftálmica Estéril

Activo: 1 ml de suspensión contiene 3 mg de tobramicina y 1 mg de dexametasona.

Excipientes: edetato disódico, hidroxietilcelulosa, agua purificada, cloruro sódico, sulfato sódico, ácido sulfúrico y/o hidróxido sódico, tiloxapol.

Conservante: Cloruro de benzalconio (0,01%).

TOBRADEX® Ungüento Oftálmico Estéril

Activo: 1 gramo de ungüento contiene 3 mg de tobramicina y 1 mg de dexametasona.

Excipientes: clorobutanol anhidro, parafina líquida (aceite mineral), vaselina blanca.

3. FORMA FARMACEUTICA

Suspensión Oftálmica Estéril: suspensión blanca a blanquecina

Ungüento Oftálmico Estéril: ungüento homogéneo blanco a blanquecino

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1 Indicaciones terapéuticas

- TOBRADEX® está indicado para las condiciones inflamatorias oculares sensibles a esteroides para el que está indicado un corticosteroide y donde exista infección bacteriana superficial o riesgo de infección ocular bacteriana.
- Los esteroides oculares están indicados en estados inflamatorios de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y el segmento anterior del globo, donde se acepta el riesgo inherente de uso de esteroides en ciertas conjuntividades infecciosas para obtener una disminución en el edema y la inflamación. También están indicados en la uveítis anterior crónica y en lesiones corneales por quemaduras químicas o térmicas, o radiación o penetración de cuerpos extraños.
- El uso de una combinación de drogas con un componente anti-infeccioso se encuentra indicado cuando el riesgo de infección ocular superficial es alto, o cuando existe un número potencialmente peligroso de bacterias a nivel ocular.

4.2 Posología y modo de administración

Posología

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo ancianos

TOBRADEX® Suspensión Oftálmica Estéril

- Una o dos gotas instiladas en el saco conjuntival cada 4 a 6 horas. Durante las 24 a 48 horas iniciales, la dosis puede aumentarse a una o dos gotas cada dos horas.
- La frecuencia debe disminuir gradualmente según lo justifique la mejora de los signos clínicos. Se debe tener cuidado de no suspender la terapia prematuramente.
- En enfermedad grave, se introducen una o dos gotas cada hora hasta que se controla la inflamación y gradualmente se disminuye la frecuencia a una o dos gotas cada dos horas durante 3 días; después, una a dos gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días, y finalmente una a dos gotas diarias durante los 5 a 8 últimos días, si se considera necesario.
- Después de la cirugía de cataratas, la dosis es una gota instilada cuatro veces al día, desde el día después de la cirugía hasta por 24 días. El tratamiento se puede iniciar el día antes de la cirugía con una gota cuatro veces al día, continuando con una gota después de la cirugía, y luego cuatro veces al día durante un máximo de 23 días. Si es necesario, la frecuencia puede aumentarse hasta una gota cada dos horas durante los primeros dos días de terapia.
- Es aconsejable que la presión intraocular se vigile de forma rutinaria.

TOBRADEX® Ungüento Oftálmico Estéril

- Aplicar una pequeña cantidad (cinta de aproximadamente 1/2 pulgada) en el (los) saco (s) conjuntivales hasta 3 o 4 veces al día.
- Puede usarse conjuntamente con gotas a la hora de dormir.

Aplicación en pacientes con función hepática o renal disminuida:

- TOBRADEX® no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de tobramicina y dexametasona después de la administración tópica de este producto, no es necesario ajustar la dosis.

Forma de administración

- Solo para uso ocular
- Después de quitar la tapa, si el anillo de ajuste de presión inviolable está suelto, quitarlo antes de usar el producto.
- El frasco debe agitarse bien antes de usar.
- Para evitar la contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, debe tenerse la precaución de no tocar los párpados, áreas anexas u otras superficies con la punta del frasco [TOBRADEX® Suspensión Oftálmica Estéril]
- No dejar que la punta del tubo toque el ojo [TOBRADEX® Ungüento Oftálmico Estéril]
- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión naso lacrimal después de la instilación. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguirse una disminución de los efectos secundarios sistémicos.
- En caso de tratamiento concomitante con otros medicamentos oculares tópicos, se debe permitir un intervalo de 5 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse últimos.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes.
- Queratitis por herpes simple.
- Vaccinia, varicela y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.
- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones oculares parasitarias no tratadas.
- Infecciones oculares micobacterianas.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión naso lacrimal después de la instilación. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguirse una disminución de los efectos secundarios sistémicos.
- Sensibilidad a los aminoglucósidos tópicamente administrados puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar de efectos locales a reacciones generalizadas tales como eritema, picazón, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones con ampollas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, el tratamiento debe interrumpirse.
- Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglucósidos, y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la tobramicina tópica también pueden ser sensibles a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.
- Se han producido reacciones adversas graves incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad en pacientes que reciben terapia sistémica con aminoglucósidos. Se recomienda precaución cuando se la utiliza concomitantemente.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos tópicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con lesión al nervio óptico, defectos de agudeza visual y campo visual reducido y formación de catarata subcapsular posterior. En pacientes que reciben terapia prolongada con el corticosteroide oftálmico, la presión intraocular debe medirse rutinariamente y con frecuencia. 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 los adultos. TOBRADEX® no está aprobado para su uso en pacientes pediátricos. El riesgo de presión intraocular inducida por corticosteroides o la formación de cataratas es mayor en pacientes con predisposición (por ej., diabetes).
- El síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado con la absorción sistémica de la dexametasona oftálmica puede ocurrir después del tratamiento continuo o intensivo a largo plazo en pacientes predispuestos, incluyendo niños y pacientes tratados con inhibidores de la CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat). (Ver Sección 4.5). En estos casos, el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino disminuirse progresivamente.
- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas, virales o fúngicas y ocultar los signos clínicos de la infección.
- Se han descrito reacciones adversas graves, entre ellas, manifestaciones de neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad, en pacientes que estaban recibiendo aminoglucósidos por vía sistémica. Se recomienda precaución cuando se utilice Tobradex Suspensión o Ungüento oftálmico junto con aminoglucósidos sistémicos.
- Se debe proceder con cautela cuando se prescriba Tobradex Suspensión o Ungüento oftálmico a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado un trastorno neuromuscular como miastenia *gravis* (miastenia grave) o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un posible efecto sobre la función neuromuscular.

- El uso prolongado de antibióticos como la tobramicina puede resultar en un crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una superinfección, se debe iniciar una terapia apropiada.
- Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de la córnea. Los AINEs tópicos también son conocidos por disminuir o retardar la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el riesgo de problemas de cicatrización. (ver sección 4.5).
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, se sabe que pueden ocurrir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular. TOBRADEX® Suspensión Oftálmica Estéril contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación en los ojos y es conocido por decolorar las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con lentes de contacto blandas. En caso de que se permita a los pacientes usar lentes de contacto, se les debe indicar que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación de TOBRADEX® Suspensión Oftálmica Estéril y esperar al menos los 15 minutos antes de la reinsertación.
- No exceda la dosis ni el tiempo recomendado por el médico.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

- El uso concomitante de esteroides tópicos y AINEs tópicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización corneal.
- Inhibidores de la CYP3A4 incluyendo ritonavir y cobicistat pueden aumentar la exposición sistémica, que a su vez resulta en el aumento del riesgo de supresión adrenal/síndrome de Cushing. (Ver Sección 4.4). La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser controlados para detectar efectos sistémicos de corticosteroides.

4.6 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 sobre la fertilidad masculina o femenina. La dexametasona estaba libre de efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata estimulada con gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay o hay una cantidad limitada de datos del uso tópico ocular de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas. La tobramicina atraviesa la placenta hacia el feto después de la administración intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que la tobramicina cause ototoxicidad a partir de la exposición en el útero. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso de crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo deben observarse cuidadosamente por signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de tobramicina y dexametasona. Estos efectos se observaron a exposiciones consideradas suficientemente superiores a la dosis ocular humana máxima de uso maternal del producto. La tobramicina no ha demostrado inducir teratogenicidad en ratas o conejos. La administración ocular de dexametasona 0,1% dio lugar a anomalías fetales en conejos (ver Sección 5.3). TOBRADEX® no es recomendado durante el embarazo.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche humana después de la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el traspaso de dexametasona a la leche materna humana. Se desconoce si la tobramicina y dexametasona se excretan en la leche humana tras la administración ocular tópica. No es probable que la cantidad de tobramicina y dexametasona sean detectables en la leche humana o sean capaces de producir efectos clínicos en el infante después del uso tópico del producto.

No puede excluirse el riesgo para el lactante. Debe tomarse una decisión para interrumpir la lactancia o discontinuar/abstenerse del tratamiento teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La presencia de visión borrosa transitoria y otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad de conducir o utilizar máquinas. Si aparece visión borrosa durante la instilación, el paciente debe esperar hasta que la visión sea nítida antes de conducir o utilizar máquinas.

4.8 Efectos adversos

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas durante los ensayos clínicos con TOBRADEX® y se clasifican según la siguiente convención: 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 MedDRA preferido
Trastornos oculares	<i>Poco frecuente:</i> presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular <i>Raro:</i> queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales	<i>Raro:</i> disgeusia

Las reacciones adversas adicionales identificadas en la vigilancia post-comercialización incluyen lo siguiente. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Sistema de clasificación de órganos	Reacciones adversas Término MedDRA preferido
Alteraciones del sistema inmune	reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	mareos, cefalea
Trastornos oculares	edema del párpado, eritema del párpado, midriasis, lagrimeo aumentado
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestias abdominales
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	eritema multiforme, sarpullido, hinchazón de la cara, prurito

4.9 Sobredosis

Debido a las características de este preparado, no hay efectos tóxicos esperados para la 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: agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación; corticosteroides y antiinfecciosos en combinación.

Código ATC: S01CA01

Modo de acción

Los corticosteroides tópicos ejercen una acción antiinflamatoria y se han utilizado para el tratamiento de la inflamación anterior desde la década de 1950. Se suprimen los aspectos del proceso inflamatorio tales como edema, deposición de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos, proliferación capilar, deposición de colágeno, formación de cicatrices y proliferación fibroblástica. Los corticosteroides tópicos son eficaces en las afecciones agudas inflamatorias de la conjuntiva, esclerótica, córnea, párpados, iris y segmento anterior del globo, así como en condiciones alérgicas oculares.

La dexametasona es uno de los corticosteroides más potentes; es 5-14 veces más potente que la prednisolona y 25-75 veces más potente que la cortisona y la hidrocortisona. De suma importancia con respecto a la terapia local es el hecho de que la dexametasona es más de 2000 veces más soluble que la hidrocortisona o prednisolona. Se desconoce el mecanismo exacto de acción antiinflamatoria de la dexametasona. Inhibe múltiples citocinas inflamatorias y produce múltiples efectos glucocorticoide y mineralocorticoide.

La dexametasona es un corticoide potente. Los corticoides inhiben la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes y pueden retrasar o ralentizar la cicatrización. Puesto que los corticoides pueden inhibir el mecanismo de defensa del cuerpo contra la infección, puede utilizarse un fármaco antimicrobiano concomitante cuando esta inhibición es considerada clínicamente significativa. La tobramicina es un fármaco antibacteriano. Inhibe el crecimiento de las bacterias inhibiendo la síntesis de proteínas.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a la tobramicina se produce por varios mecanismos diferentes, incluyendo (1) alteraciones de la subunidad ribosomal dentro de la célula bacteriana; (2) interferencia con el transporte de la tobramicina a la célula y (3) inactivación de la tobramicina por una matriz de enzimas adenilantes, fosforilantes y acetilantes. La información genética para la producción de enzimas inactivadoras puede ser transportada en el cromosoma bacteriano o en los plásmidos. Puede ocurrir resistencia cruzada a otros aminoglucósidos.

Puntos de ruptura

Los puntos de ruptura y el espectro in vitro como se menciona a continuación se basan en el uso sistémico. Estos puntos de ruptura podrían no ser aplicables en el uso ocular tópico del medicamento ya que se obtienen concentraciones más altas localmente y las circunstancias locales físicas/químicas pueden influir en la actividad del producto en el lugar de la administración. Según EUCAST, se definen los siguientes puntos de ruptura 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 relacionadas con la especie S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información proporcionada a continuación sólo es una guía aproximada sobre las probabilidades de que los microorganismos sean susceptibles a la tobramicina en Tobradex. Las especies bacterianas que se han recuperado de infecciones oculares externas del ojo como las que se observan en la conjuntivitis se presentan aquí.

La prevalencia de la resistencia adquirida puede variar geográficamente y en el tiempo para determinadas especies, por lo que es deseable disponer de información local sobre la misma, sobre todo en el tratamiento de infecciones graves. Si fuese necesario y, en particular, si la prevalencia local de resistencia es tal que la utilidad de la tobramicina en al menos algunos tipos de infecciones, es cuestionable, debería considerarse la necesidad de asesoramiento de un experto.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

- Microorganismos aerobios Gram-positivos:
 - *Bacillus megaterium*
 - *Bacillus pumilus*
 - *Corynebacterium macginleyi*
 - *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
 - *Kocuria kristinae*
 - *Staphylococcus aureus* (meticilino sensible-oeMSSA)
 - *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa-positivo y -negativo)
 - *Staphylococcus haemolyticus* (meticilina sensible – oeMSSH)
 - *Streptococcus* (incluyendo algunos de la especie del grupo A beta-hemolítico, 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* (meticilino resistente – oeMRSA)
- *Staphylococcus haemolyticus* (meticilino resistente – oeMRSH)
- *Staphylococcus*, otras spp coagulasa-negativo.
- *Serratia marcescens*

ORGANISMOS INTRÍNSECAMENTE RESISTENTES

Microorganismos aerobios Gram-positivos

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

Microorganismos aerobios Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Pseudomonas beteli*

Bacterias anaerobias

- *Propionibacterium acnes*

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

Relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD)

No ha sido establecida una relación específica PK/PD para Tobradex. La dexametasona ha demostrado ser 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 suprime con efectividad el crecimiento bacteriano a pesar de las bajas concentraciones de suero. Los estudios de administración sistémica de la tobramicina han reportado concentraciones máximas más altas una vez al día en comparación con regímenes de dosificación varias veces al día. Sin embargo, el peso de la evidencia actual sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es igualmente tan eficaz como múltiples dosis al día. La tobramicina exhibe una eliminación antimicrobiana dependiente de la concentración y una mayor eficacia con el aumento de los niveles de antibiótico sobre el CIM o concentración mínima bactericida (CMB).

Datos de estudios clínicos

Los ensayos clínicos farmacodinámicos de información de seguridad acumulativa a partir de estudios clínicos se presentan en la Sección 4.8.

Población de edad avanzada

No se han observado diferencias clínicas en general en la seguridad y eficacia entre los ancianos y otras poblaciones de adultos.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Tobradex en niños han sido establecidas por la amplia experiencia clínica, pero solamente se dispone de datos limitados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La tobramicina es pobremente absorbida a través de la córnea y la conjuntiva cuando se administra por vía ocular tópica. Se logró una concentración pico de 3 µg/mL en humor acuoso después de 2 horas, seguido por un descenso rápido tras la administración tópica de tobramicina 0,3%. Sin embargo, TOBRADEX ofrece 542 ± 425 µg/ml de tobramicina en lágrimas humanas a los 2 minutos después de la dosificación ocular, una concentración que generalmente excede la CMI de las cepas más resistentes (CMIs > 64 µg/ml).

Las concentraciones máximas de dexametasona en humor acuoso después de la administración del antibacteriano se lograron aproximadamente en 2 horas con un valor medio de 32 ng/mL.

La absorción sistémica de la tobramicina después de la administración de TOBRADEX fue pobre con las concentraciones plasmáticas generalmente por debajo del límite de cuantificación.

Se observaron concentraciones plasmáticas de dexametasona, pero resultaron muy bajas con todos valores menores a 1 ng/mL después de la administración de TOBRADEX®.

La biodisponibilidad de la dexametasona oral osciló entre 70-80% en sujetos normales y pacientes.

Distribución

Para la tobramicina, el volumen sistémico de distribución es de 0,26 l/kg en el hombre. La unión a proteínas plasmáticas humanas de la tobramicina es baja a menos del 10%.

Para la dexametasona, el volumen de distribución en estado estacionario fue de 0,58 L/kg tras la administración intravenosa. La unión a proteínas plasmáticas de la dexametasona es de 77%.

Biotransformación

La tobramicina no es metabolizada mientras que la dexametasona se metaboliza principalmente a 6-hidroxidexametasona junto con el metabolito menor, 6-hidroxi-20-dihydrodexametasona.

Eliminación

La tobramicina es excretada rápida y extensivamente en la orina vía filtración glomerular y principalmente como fármaco inalterado. La depuración de tobramicina sistémica fue de $1,43 \pm 0,34$ mL/min/kg para pacientes de peso normal después de la administración intravenosa y su depuración sistémica disminuyó proporcionalmente a la función renal. La vida media de la tobramicina es de aproximadamente 2 horas.

Con la dexametasona después de la administración sistémica, la depuración sistémica fue de 0,125 L/hr/kg con el 2,6% de la dosis recuperada como fármaco parental sin cambios mientras que el 70% de la dosis fue recuperada como metabolitos. La vida media ha sido reportada como de 3-4 horas, pero resultó ser levemente más larga en los hombres. Esta diferencia observada no fue atribuida a los cambios en la depuración sistémica de la dexametasona sino a las diferencias de volumen de distribución y de peso corporal.

Farmacocinética lineal/no-lineal

La exposición ocular o sistémica con el aumento de concentraciones de dosis de tobramicina tras la administración ocular tópica de tobramicina no ha sido probada. Por lo tanto, no se pudo establecer la linealidad de la exposición con la dosis ocular tópica. La C_{max} media de dexametasona en una concentración de 0,033% con 0,3% de tobramicina en una dosis ocular tópica ocular resultó ser inferior que con TOBRADEX® con un valor de aproximadamente 25 ng/mL, pero esta disminución no fue proporcional a la dosis.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática y renal

La farmacocinética de la tobramicina o de la dexametasona con la administración de TOBRADEX® no ha sido estudiada en estas poblaciones de pacientes.

Efecto de la edad en la farmacocinética

No hay ningún cambio en la farmacocinética de la tobramicina en pacientes de edad avanzada en comparación con adultos más jóvenes. No se observó ninguna correlación entre la edad y las concentraciones de plasma de la dexametasona tras la administración oral de dexametasona.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

Los datos no-clínicos no revelaron ningún riesgo especial para humanos a partir de la exposición tópica ocular de tobramicina o dexametasona basado en estudios de toxicidad ocular tópica convencional de dosis repetida, estudios de genotoxicidad o carcinogenicidad. Se observaron efectos en estudios no clínicos sobre la reproducción y el desarrollo con tobramicina y dexametasona solamente en exposiciones consideradas suficientemente superiores a la dosis máxima ocular humana, lo que indica poca relevancia para el uso clínico para terapias de dosis bajas a corto plazo.

6 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

6.1 Lista de excipientes

Suspensión Oftálmica Estéril:

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

Ungüento Oftálmico Estéril:

Clorobutanol, anhidro
Parafina líquida
Parafina blanca blanda

6.2 Incompatibilidades

No aplicable.

6.3 Precauciones especiales de conservación

Suspensión oftálmica: no almacenar a más de 30° C. Conservar de forma vertical. No congelar.

Ungüento oftálmico: conservar a 2-8°C.

Desechar a las 4 semanas después de la primera apertura

6.4 Naturaleza y contenido del envase

Colirio: frasco de polietileno de baja densidad de 1ml, 2,5 ml, 5 ml, 10 ml, 15 ml con cuentagotas.

Ungüento oftálmico: tubo de aluminio de 3,5 g

6.5 Instrucciones de uso y manipulación < y eliminación >

Ningún requerimiento especial.

El producto sin usar o el material desechado deberán eliminarse de acuerdo a las normativas locales.

Fabricado por:

NEOLAB Soluções Farmacêuticas Estéreis do Brasil LTDA
Av. N. S. da Assunção, 736 São Paulo - SP - Brasil
Industria Brasileira

Novartis Manufacturing NV
Rijksweg 14,
2870 Puurs-Sint-Amunds, Bélgica

©2019 Novartis
CCDS TDOC 0050774 V 3.1
2019-PSB/GLC-0958-s
22-marzo 2019