

Departamento de Registro Farmacéutico

TOBRADEX®

(tobramicina / dexametasona)

Suspensión Oftálmica

TOBRADEX®

(tobramicina / dexametasona)

Ungüento Oftálmico

Prospecto internacional

Autor del IPL: Sree Lalitha Narayana

GLM: Betty Lan

Aprobación por GLC: 9 de marzo de 2021

Fecha de entrada en vigor: 10 de mayo de 2021

Versión del documento: Última

Propiedad de Novartis

Confidencial

No se usará, divulgará, publicará ni dará a conocer
sin el consentimiento de Novartis

TOBRADEX®

Agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación; corticoesteroides y antiinfecciosos en combinación

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Suspensión Oftálmica: suspensión de color entre blanco y blanquecino.

Ungüento Oftálmico: Ungüento homogénea de color entre blanco y blanquecino.

Algunas dosis farmacéuticas y formulaciones pueden no estar disponibles en todos los países.

Sustancias activas

Tobradex® Suspensión Oftálmica:

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

Tobradex® Ungüento Oftálmico:

1 gramo de Ungüento contiene 3 mg de tobramicina y 1 mg de dexametasona.

Excipientes

Tobradex Suspensión Oftálmica:

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de Suspensión Oftálmica contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio.

Otros excipientes: edetato de disodio, cloruro de sodio, sulfato de sodio, tiloxapol, hidroxietilcelulosa, ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio (para ajustar el pH) y agua purificada.

Tobradex Ungüento Oftálmico:

Excipientes: clorobutanol, aceite mineral y petrolato blanco.

INDICACIONES

- Tobradex se encuentra indicado en condiciones oculares inflamatorias que responden a esteroides, y en las cuales además existe riesgo de una infección ocular bacteriana superficial, o la existencia de la misma.
- Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico están indicados para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias corticosensibles en las que esté indicado un corticoesteroide y haya una infección bacteriana de la superficie ocular o riesgo de infección bacteriana ocular.

- Los corticoesteroides por vía ocular están indicados en afecciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y el segmento anterior del globo ocular en las que se acepta el riesgo inherente al uso de corticoesteroides en determinadas conjuntivitis infecciosas para conseguir una disminución del edema y la inflamación. También están indicados en la uveítis anterior crónica y los traumatismos corneales debidos a quemaduras químicas, térmicas o por irradiación, o a la penetración de un cuerpo extraño.
- Está indicado el uso de un medicamento combinado que incluya un componente antiinfeccioso cuando el riesgo de una infección ocular superficial sea alto o se prevea que el ojo vaya a contener una carga bacteriana potencialmente peligrosa.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Tobradex suspensión:

- Instilar una o dos gotas en el saco conjuntival cada 4 a 6 horas. Durante las primeras 24 a 48 horas se puede aumentar la dosis a una o dos gotas cada dos horas. Se debe reducir gradualmente la frecuencia si la mejoría de los signos clínicos lo justifica. Hay que tener la precaución de no suspender el tratamiento demasiado pronto.
- Es aconsejable vigilar regularmente la presión intraocular.

Tobradex Ungüento Oftálmico:

- Aplicar una pequeña cantidad (una banda de 1 cm aproximadamente) en el saco conjuntival 3 o 4 veces al día como máximo.

Poblaciones especiales

Disfunción renal o hepática

No se han estudiado Tobradex Suspensión ni Tobradex Ungüento Oftálmico en estas poblaciones de pacientes. No obstante, dada la baja absorción sistémica de la tobramicina y la dexametasona tras la administración tópica de este producto, no es necesario ajustar la dosis.

Pacientes pediátricos (menores de 2 años)

Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico se pueden usar en los niños a partir de los 2 años en las mismas dosis que en el adulto. No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia en los niños menores de 2 años.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

No hace falta ajustar el esquema posológico en los pacientes de 65 años en adelante.

Modo de administración

- Solo para uso oftálmico.
- Si, tras desenroscar la tapa, el anillo del precinto de seguridad queda suelto, es preciso retirarlo antes de usar el producto.
- Se debe agitar bien el frasco antes de usar el producto.

- Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas no debe tocar ninguna superficie; tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo.
- Se recomienda aplicar la oclusión nasolagrimal o bien cerrar suavemente los ojos después de la administración, ya que es probable que ello reduzca la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía tópica oftálmica y, en consecuencia, haya menos reacciones adversas sistémicas.
- Si se está utilizando más de un medicamento por vía tópica ocular, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente. Las Ungüentos oftálmicas deben administrarse en último lugar.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratitis por herpes simple.
- Infecciones de la córnea o de la conjuntiva por el virus de la vaccinia, el de la varicela u otros virus.
- Micosis de estructuras oftálmicas o parasitosis oculares no tratadas.
- Micobacteriosis oculares.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- En algunos pacientes puede aparecer hipersensibilidad a los aminoglucósidos administrados por vía tópica. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede ir desde efectos locales hasta reacciones generalizadas tales como eritema, prurito, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones ampollosas. Si aparecen manifestaciones de hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, se debe dejar de administrar el tratamiento.
- Puede aparecer una hipersensibilidad cruzada a otros aminoglucósidos, y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se hayan vuelto hipersensibles a la tobramicina tópica oftálmica lo sean también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.
- 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 Tobradex Ungüento Oftálmico junto con aminoglucósidos sistémicos.
- Se debe proceder con cautela cuando se prescriba Tobradex Suspensión o Tobradex Ungüento Oftálmico a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado un trastorno neuromuscular como miastenia grave o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un posible efecto sobre la función neuromuscular.
- El uso prolongado de corticoesteroides por vía tópica oftálmica puede causar hipertensión ocular, glaucoma o ambos —con lesión del nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos campimétricos—, y formación de una catarata subcapsular posterior. En los pacientes que reciben un tratamiento prolongado con corticoesteroides oftálmicos se debe vigilar la presión intraocular de forma sistemática y frecuente. Esta precaución reviste especial importancia en los pacientes pediátricos, ya que corren mayor riesgo que los adultos

de padecer hipertensión ocular inducida por los corticoesteroides y de que esta aparezca más temprano. El riesgo de que los corticoesteroides induzcan una elevación de la presión intraocular o la formación de una catarata es mayor en los pacientes predispuestos (p. ej., diabéticos).

- Tras un tratamiento intensivo, o continuo y prolongado, los pacientes predispuestos, entre ellos, 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 (véase el apartado INTERACCIONES). En estos casos no se deberá interrumpir el tratamiento de forma brusca, sino que se irá reduciendo la dosis gradualmente.
- Los corticoesteroides pueden reducir la resistencia frente a infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias, favorecer que aparezcan y enmascarar sus signos clínicos.
- Ante una úlcera corneal persistente debe sospecharse una micosis. Si esta aparece, hay que suspender el tratamiento con corticoesteroides.
- El uso prolongado de antibióticos como la tobramicina puede acarrear la proliferación de microorganismos no sensibles a ellos, como los hongos. En caso de sobreinfección, debe instaurarse el tratamiento adecuado.
- Los corticoesteroides por vía tópica ocular pueden ralentizar la cicatrización de las heridas corneales. También los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos enlentecen o demoran la cicatrización. La coadministración tópica de AINE y corticoesteroides puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización (véase el apartado INTERACCIONES).
- Se han descrito perforaciones en pacientes con afecciones causantes de un adelgazamiento de la córnea o la esclera que estaban utilizando corticoesteroides tópicos.
- Se recomienda no utilizar lentes de contacto durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular.

Excipientes especiales

Tobradex suspensión contiene cloruro de benzalconio, 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, es indispensable indicarle que debe quitárselos antes de aplicarse Tobradex suspensión y luego esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocárselos.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (tabla 7-1) se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema (*system organ class*, SOC) del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden decreciente de frecuencia. A su vez, dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones se presentan por orden de gravedad decreciente. Además, para cada reacción adversa se indica la categoría de frecuencia correspondiente según la convención siguiente (CIOMS III): muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente (de $\geq 1/100$ a $< 1/10$), infrecuente (de $\geq 1/1000$ a $< 1/100$), rara (de $\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy rara ($< 1/10\ 000$).

Tabla 1 Porcentaje de pacientes con reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos oculares	presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito ocular, molestia ocular, irritación ocular	Infrecuentes
	queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular	Raras
Trastornos gastrointestinales	disgeusia	Rara

Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Desde la autorización de comercialización de Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico se han notificado espontáneamente o se han descrito en la literatura especializada las reacciones adversas que se indican a continuación. Dado que se trata de notificaciones voluntarias procedentes de una población cuyo tamaño no se conoce a ciencia cierta, no es posible estimar con fiabilidad la frecuencia de estas reacciones, por lo que esta se clasifica como desconocida. Las reacciones adversas se enumeran por clase de órgano, aparato o sistema del MedDRA. Dentro de cada clase de órgano, aparato o sistema, dichas reacciones se clasifican por orden de gravedad decreciente.

Tabla 2 Reacciones adversas notificadas espontáneamente o registradas en la literatura especializada (frecuencia desconocida)

Clase de órgano, aparato o sistema	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunitario	reacción anafiláctica, hipersensibilidad
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 del tejido subcutáneo	eritema multiforme, hinchazón de la cara, erupción, prurito

INTERACCIONES

- La coadministración tópica de corticoesteroides 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 lo tanto, el riesgo de supresión suprarrenal o de síndrome de Cushing (véase el apartado POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN). Debe evitarse el tratamiento simultáneo con estos fármacos, salvo que los beneficios compensen el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides, en cuyo caso deberá vigilarse la posible aparición de dichos efectos en los pacientes.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de estudios comparativos adecuados en la embarazada con Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico que permitan documentar los riesgos asociados al producto.

El uso prolongado o repetido de corticoesteroides durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. En los lactantes cuyas madres hayan recibido dosis importantes de corticoesteroides durante el embarazo debe vigilarse estrechamente la posible aparición de signos de hipoadrenalismo.

Se observaron manifestaciones de toxicidad embriofetal y de teratogenia en estudios con la dexametasona en animales, tanto después de la administración sistémica como de la administración ocular, con niveles de dosis de interés terapéutico (véase «Datos en animales»).

Estudios de la función reproductora llevados a cabo con la tobramicina en ratas y conejos no mostraron indicios de daños al feto tras la administración subcutánea de dosis superiores a 45 veces la dosis ocular máxima recomendada en el ser humano (DOMRH), que es de 0,288 mg/kg/d basándose en la superficie corporal (SC) (véase «Datos en animales»).

Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico solo deben usarse en el embarazo si los posibles beneficios son superiores a los riesgos que podría correr el feto.

Datos

Datos en seres humanos

Basándose en los datos de un estudio de casos y controles emparejados, se llegó a la conclusión de que no podía descartarse el riesgo de sordera en los niños nacidos de madres que hubieran recibido gentamicina, neomicina u otros antibióticos aminoglucósidos durante el embarazo, pero se estima que es de pequeña magnitud. La ototoxicidad, que se ha descrito tras el tratamiento con tobramicina, no se ha notificado como efecto de la exposición intrauterina. Sin embargo, es bien conocida la toxicidad para el octavo nervio craneal del feto tras la exposición a otros aminoglucósidos y, en teoría, podría producirse con la tobramicina.

Datos en animales

Dexametasona

En estudios del desarrollo embriofetal, la dexametasona era teratógena en ratones y conejos tras la aplicación por vía tópica ocular. En ratones, ratas y conejos se observaron diversas malformaciones fetales, retraso del crecimiento fetal y aumento de las tasas de mortalidad con dosis tóxicas para las madres tras la administración sistémica (oral, subcutánea e intramuscular) durante el período de la organogénesis. En lo que respecta a la toxicidad para el desarrollo, la

dosis máxima sin efecto observado (NOEL) general se determinó a partir de un estudio en ratas con administración por vía oral y se basó en la embriotoxicidad (0,01 mg/kg/d). Corresponde a menos de una vez la DOMRH basada en la SC.

Tobramicina

En estudios del desarrollo embrionario llevados a cabo en ratas y conejos, se administraron a hembras gestantes dosis subcutáneas de tobramicina de hasta 100 y 40 mg/kg/d, respectivamente, durante el período de la organogénesis. No se observaron manifestaciones de toxicidad embrionaria en ninguna de las dos especies hasta la máxima dosis investigada, que correspondía a 56 y 45 veces la DOMRH basada en la SC, respectivamente.

En un estudio del desarrollo peri y posnatal llevado a cabo en ratas, la administración subcutánea de hasta 100 mg/kg/d de tobramicina desde la gestación temprana y durante el período de lactancia no afectó negativamente al índice de fertilidad, el índice de supervivencia gestacional, el tamaño de las camadas, la distribución por sexos, el índice de supervivencia de la progenie tras el parto y el peso de la progenie. El cociente entre la máxima dosis investigada y la DOMRH es 56 basándose en la SC.

Lactancia

Resumen de los riesgos

Se desconoce si la tobramicina y la dexametasona se excretan en la leche materna humana tras la administración por vía tópica oftálmica.

Según los escasos datos publicados relativos a mujeres que estaban amamantando, la tobramicina se excreta en la leche materna tras la administración por vía intramuscular.

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.

Aun así, no se puede descartar el riesgo para el bebé amamantado, por lo que se debe 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.

Mujeres y varones con capacidad de procrear

Esterilidad

No hay datos acerca de los efectos de Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico sobre fertilidad humana o animal. Hay pocos datos clínicos para evaluar el efecto de la dexametasona sobre la fertilidad del hombre o la mujer. No se dispone de estudios convencionales de fertilidad animal con la dexametasona. En la rata, la tobramicina no menoscaba la fertilidad (véase el apartado DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA).

SOBREDOSIS

Dadas las características de este preparado, no se prevén efectos tóxicos en caso de sobredosis ocular, ni tampoco por la ingestión accidental del contenido de un frasco o un tubo.

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Modo de acción

Se inhiben 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 corticoesteroides 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 corticoesteroides 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. No se conoce a ciencia cierta el mecanismo por el que la dexametasona ejerce su efecto antiinflamatorio. Inhibe varias citocinas inflamatorias y tiene múltiples efectos glucocorticoideos y mineralocorticoideos.

La dexametasona es un corticoesteroide potente. Los corticoesteroides suprimen la respuesta inflamatoria contra diversos agentes y pueden enlentecer o demorar la cicatrización. Dado que tienen la capacidad de 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.

Farmacodinámica (FD)

Mecanismos de aparición de la resistencia

La resistencia a la tobramicina surge por varios mecanismos que comprenden: 1) alteraciones de la subunidad ribosómica dentro de la célula bacteriana; 2) interferencia del transporte de la tobramicina hacia el interior de dicha célula, y 3) inactivación de la tobramicina por un conjunto de enzimas adenililantes, fosforilantes y acetilantes. La información genética para la producción de enzimas inactivadoras puede transportarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Puede aparecer resistencia cruzada a otros aminoglucósidos.

Valores críticos

Los valores críticos y el espectro *in vitro* consignados a continuación se han determinado a partir de la administración sistémica. Puede que estos valores críticos no sean aplicables al uso del medicamento por vía tópica oftálmica, ya que en el ojo se alcanzan concentraciones más altas y las circunstancias físicas y químicas locales pueden afectar la actividad farmacológica del producto en el lugar de administración. De acuerdo con la información del Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST), se definen para la tobramicina los valores críticos siguientes:

- *Enterobacteriaceae* S \leq 2 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Pseudomonas* spp. S \leq 4 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Acinetobacter* spp. S \leq 4 mg/l, R $>$ 4 mg/l
- *Staphylococcus* spp. S \leq 1 mg/l, R $>$ 1 mg/l
- No ligado a especies S \leq 2 mg/l, R $>$ 4 mg/l

Eficacia clínica frente a 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 Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico. En este apartado 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. Si es necesario, 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, SASM)
- *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa positivo y coagulasa negativo)
- *Staphylococcus haemolyticus* (sensible a la meticilina, SHSM)
- Estreptococos (comprende algunas especies β -hemolíticas del grupo A, algunas especies no hemolíticas y algunas cepas de *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 frente a 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, SARM)
- *Staphylococcus haemolyticus* (resistente a la meticilina, SHRM)
- Estafilococos, 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.

Farmacocinética (FC)

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, a los 2 minutos de la administración ocular de Tobradex, 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 Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico 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 Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico era baja, con concentraciones plasmáticas generalmente por debajo del límite de cuantificación.

Tras la administración de Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico 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 es de 0,26 l/kg en el hombre. 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 de equilibrio era de 0,58 l/kg tras la administración intravenosa. El 77% de la dexametasona circula unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación y metabolismo

La tobramicina no se metaboliza, y 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 está comprendida entre 3 y 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.

Linealidad o alinealidad

No se evaluó la exposición ocular o sistémica tras la administración tópica oftálmica de tobramicina en concentraciones crecientes, por lo que no se ha podido determinar la linealidad de la exposición en función de la dosis tópica oftálmica. Cuando se administró dexametasona al 0,033% junto con tobramicina al 0,3% por vía tópica oftálmica, la $C_{m\acute{a}x}$ media de la

dexametasona fue más baja que con Tobradex (de aproximadamente 25 ng/ml), pero la disminución no era proporcional a la dosis.

Relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica

No se ha determinado que exista una relación específica entre la farmacocinética y la farmacodinámica en el caso de Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico. En estudios publicados llevados a cabo en animales se constató que la farmacocinética de la dexametasona es independiente de la dosis.

Estudios *in vitro* e *in vivo* publicados han demostrado que la tobramicina tiene un prolongado efecto postantibiótico por el que, a pesar de las bajas concentraciones séricas, se inhibe eficazmente la proliferación bacteriana. En estudios de la administración de tobramicina por vía sistémica, las concentraciones máximas fueron más altas con los esquemas posológicos de una dosis al día que con los de varias dosis diarias. Sin embargo, los datos actuales indican que una sola dosis al día por vía sistémica es igual de eficaz que varias dosis diarias. La tobramicina muestra una actividad bactericida dependiente de la concentración y una mayor eficacia con concentraciones crecientes por encima de la CIM o la concentración bactericida mínima (CBM).

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (menores de 18 años)

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.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

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.

Disfunción renal

No se ha estudiado la farmacocinética de la tobramicina ni de la dexametasona con la administración de Tobradex Suspensión o Tobradex Ungüento Oftálmico en esta población de pacientes.

Disfunción hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de la tobramicina ni de la dexametasona con la administración de Tobradex Suspensión o Tobradex Ungüento Oftálmico en esta población de pacientes.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tobradex Suspensión y Tobradex Ungüento Oftálmico son productos bien establecidos.

DATOS SOBRE TOXICIDAD PRECLÍNICA

Según los datos de estudios preclínicos de toxicidad de dosis repetidas por vía tópica oftálmica y de genotoxicidad, la exposición a la tobramicina o la dexametasona tras la administración tópica oftálmica no entraña ningún peligro especial para el ser humano. No se dispone de estudios de carcinogenicidad con la dexametasona. En un estudio de 2 años de duración llevado a cabo en ratas que recibieron tobramicina por vía inhalatoria, no se observaron efectos carcinogénicos con dosis de hasta 25,7 mg/kg/d, que corresponde a 14 veces la DOMRH basada en la SC. La información sobre la toxicidad para el desarrollo figura en el apartado EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR.

En estudios de fertilidad convencionales llevados a cabo en ratas, la administración de tobramicina por vía subcutánea en dosis de hasta 100 mg/kg/d, correspondientes a 56 veces la DOMRH basada en la SC, no menoscabó la fertilidad. No se han llevado a cabo estudios convencionales de fertilidad con la dexametasona. En un estudio no convencional, la dexametasona aumentó la fertilidad en un modelo de ratas inmaduras estimuladas con gonadotrofinas.

INCOMPATIBILIDADES

No corresponde.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

TOBRADEX no debe usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

TOBRADEX debe mantenerse fuera del alcance y de la vista de los niños.

INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN

Ninguna especial.

Fabricante:

Véase la caja plegable.

Prospecto internacional

Información publicada en: mayo de 2021.

Novartis Pharma AG, Basilea (Suiza)

N/A (10-05-2021)