

Departamento de Registro Farmacéutico

TOBREX(tobramicina)
Solución Oftálmica 0,3%

TOBREX (tobramicina)
Ungüento Oftálmico 0,3%

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

TOBREX

Antibiótico

DESCRIPCIÓN Y COMPOSICIÓN

Formas farmacéuticas

Solución Oftálmica

Ungüento Oftálmico

Sustancia activa

Tobrex Solución Oftálmica:

Un ml de solución contiene 3 mg de tobramicina.

Tobrex Ungüento Oftálmico:

Un gramo de ungüento contiene 3 mg de tobramicina.

Excipientes

Tobrex Solución Oftálmica:

Excipiente con efecto conocido: 1 ml de solución en solución contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio.

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

Tobrex Ungüento Oftálmico:

Excipientes: clorobutanol, aceite mineral, petrolato blanco.

INDICACIONES

Tobrex está indicado para el tratamiento de infecciones externas del ojo y áreas adyacentes ocasionadas por bacterias susceptibles. Una vigilancia apropiada de la respuesta a la terapia con antibióticos tópicos debe ser acompañada al uso de Tobrex. Los estudios clínicos han demostrado que el uso de la Tobramicina en niños es seguro y efectivo.

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

Posología

Adultos y niños mayores de 1 año

Tobrex Solución Oftálmica 0,3%:

- En infecciones leves y moderadas, instilar 1 o 2 gotas en el saco conjuntival cada 4 horas durante 7 días.

- En infecciones severas, instilar 2 gotas cada hora. Una vez que la afección haya mejorado, se puede reducir la dosis.

Tobrex Ungüento Oftálmico 0,3%:

- En casos leves a moderados, aplicar 1,5 centímetros de ungüento en el ojo u ojos afectados, 2 a 3 veces por día. En infecciones severas aplicar 1,5 centímetros de ungüento en el ojo u ojos afectados cada 3 a 4 horas hasta observar una mejoría, después de lo cual el tratamiento debe ser reducido antes de suspenderlo.

Población pediátrica

- Tobrex Solución Oftálmica 0,3% y Tobrex Ungüento Oftálmico 0,3% pueden utilizarse en pacientes pediátricos (de 1 año o mayores) en las mismas dosis que en el adulto. La información sobre su uso en pacientes pediátricos menores de 1 año es escasa.
- Tobrex Solución Oftálmica 0,3%. No se ha comprobado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos de menos de 2 meses de edad.
- Tobrex Ungüento Oftálmico 0,3%. No se ha comprobado la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos de menos de 1 año de edad.

Uso geriátrico

- No se han observado diferencias clínicas generales de la seguridad o la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y otros pacientes adultos.

Disfunción renal

- No se han comprobado la seguridad y la eficacia de Tobrex Solución Oftálmica 0,3% y Tobrex Ungüento Oftálmico 0,3% en pacientes con disfunción renal.

Disfunción hepática

- No se han comprobado la seguridad y la eficacia de Tobrex Solución Oftálmica 0,3% y Tobrex Ungüento Oftálmico 0,3% en pacientes con disfunción hepática

Modo de administración

- Solo para uso oftálmico.
- El frasco debe mantenerse bien cerrado cuando no se utilice. Si, tras desenroscar la tapa, el anillo del precinto de seguridad queda suelto, es preciso retirarlo antes de usar el producto.
- 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 están utilizando varios medicamentos tópicos oftálmicos, hay que dejar pasar al menos 5 minutos entre la administración de uno y la del siguiente. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
- Para evitar una posible contaminación, la punta del cuentagotas o tubo, no debe tocar ninguna superficie; tampoco debe entrar en contacto con el ojo, ya que podría lesionarlo

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

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 tenerse en cuenta 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 Tobrex solución oftálmica o Tobrex ungüento oftálmico junto con aminoglucósidos sistémicos.
- Se debe proceder con cautela cuando se prescriba Tobrex solución oftálmica o Tobrex 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.
- Como ocurre con otros preparados de antibiótico, el uso prolongado de Tobrex solución oftálmica o Tobrex ungüento oftálmico puede acarrear la proliferación de microorganismos no sensibles, como los hongos. En caso de sobreinfección, debe instaurarse el tratamiento adecuado.
- Se recomienda no utilizar lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular.

Excipientes especiales

Tobrex Solución Oftálmica contiene cloruro de benzalconio; conservante que puede causar irritación ocular y colorear 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 el producto y luego esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocárselos.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen tabulado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos

Las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos (Tabla 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 del sistema inmunitario	hipersensibilidad	Infrecuentes
Trastornos del sistema nervioso	cefalea	Infrecuentes
Trastornos oculares	molestia ocular, hiperemia ocular	Frecuentes
	queratitis, abrasión corneal, alteración visual, visión borrosa, edema palpebral, eritema palpebral, edema conjuntival, ojo seco, lagrimeo aumentado, dolor ocular, prurito ocular, secreción ocular	Infrecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	urticaria, dermatitis, madarosis, leucodermia, prurito, piel seca	Infrecuentes

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

Desde la autorización de comercialización de Tobrex Solución Oftálmica en solución / Tobrex Unguento 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 1 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
Trastornos oculares	alergia ocular, irritación ocular, prurito en el párpado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción

INTERACCIONES

No se han descrito interacciones de trascendencia clínica con la administración por vía tópica oftálmica.

EMBARAZO, LACTANCIA, MUJERES Y VARONES CON CAPACIDAD DE PROCREAR

Embarazo

Resumen de los riesgos

No se dispone de estudios comparativos adecuados en la embarazada que permitan documentar los riesgos asociados al producto.

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»).

Tobrex Solución Oftálmica o Tobrex Ungüento Oftálmico solo debe utilizarse en el embarazo si es claramente necesario.

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

En estudios del desarrollo embriofetal 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 embriofetal 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 periodo 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 se excreta 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 la concentración de tobramicina sea detectable en la leche materna humana o capaz de producir efectos clínicos en el lactante tras el uso tópico de este 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 de los efectos de la administración de Tobrex Solución Oftálmica o Tobrex Ungüento Oftálmico por vía tópica oftálmica sobre la fertilidad humana. 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

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido bactericida de amplio espectro, potente y de acción rápida. Ejerce su efecto principal en las células bacterianas, donde inhibe el ensamblaje y la síntesis de polipéptidos en el ribosoma.

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 Antibiógramas (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 que se brinda a continuación es solo orientativa de la probabilidad de que los microorganismos sean sensibles a la tobramicina que contiene este medicamento. Consiste en una lista de las especies bacterianas aisladas a partir de infecciones oculares externas, como las observadas en casos de 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 la conjuntiva; 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, seguida de un rápido descenso. Además, la absorción sistémica de la tobramicina tras la administración tópica oftálmica es escasa en el ser humano. Sin embargo, con la administración de una dosis única de tobramicina al 0,3% por vía tópica oftálmica se obtienen 527 ± 428 µg/ml de tobramicina en la lágrima humana. La concentración en la superficie ocular supera en general la CIM de las cepas aisladas más resistentes (CIM >64 µg/ml).

Distribución

El volumen sistémico de distribución 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%.

Biotransformación

La tobramicina se excreta en la orina fundamentalmente como fármaco inalterado.

Eliminación

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

Linealidad o alinealidad

No se ha evaluado la absorción 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 respecto a la dosis tópica oftálmica.

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 Tobrex Solución Oftálmica y Tobrex Ungüento oftálmico. 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 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, entre ellos, la tobramicina, se utilizan con mucha frecuencia en niños, lactantes y neonatos para tratar infecciones graves por bacterias gramnegativas. Tobrex Solución Oftálmica y Tobrex Ungüento Oftálmico (tobramicina oftálmica al 0,3%) están aprobados para su uso en niños. Se ha descrito la farmacología clínica de la tobramicina en niños tras la administración sistémica.

Pacientes geriátricos (a partir de los 65 años)

En los pacientes de edad avanzada, la farmacocinética de la tobramicina no varía respecto a la de los adultos más jóvenes.

Disfunción renal

No se ha estudiado la farmacocinética de la tobramicina, administrada en solución o ungüento oftálmica, en esta población de pacientes.

Disfunción hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de la tobramicina, administrada en solución o ungüento oftálmica, en esta población de pacientes.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Tobrex solución y Tobrex 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, de genotoxicidad o de carcinogenicidad, la exposición a la tobramicina tras la administración tópica oftálmica no entraña ningún peligro especial para el ser humano. 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 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.

INCOMPATIBILIDADES

No corresponde.

CONSERVACIÓN

Véase la caja plegable.

Tobrex solución y Tobrex ungüento oftálmico no deben usarse después de la fecha de caducidad («EXP») indicada en el envase.

Tobrex solución y Tobrex ungüento oftálmico deben 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