

1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

TOBRADEX*

Ungüento oftálmico estéril

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipientes: Clorobutanol anhidro, parafina líquida (aceite mineral), petrolato blanco.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ungüento oftálmico: Ungüento homogéneo blanco a blanquecino.

4. DETALLES CLÍNICOS

4.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS

- Tobradex ungüento oftálmico está indicado para condiciones inflamatorias oculares que responden a esteroides en las que un corticoesteroide esté indicado y donde exista el riesgo de infección bacteriana superficial ocular o infección bacteriana ocular.
- Los esteroides de uso ocular están indicados en condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y del segmento anterior del globo, en las que el riesgo inherente del uso de esteroides en ciertas infecciones conjuntivales esté aceptado para obtener la disminución de edema e inflamación. Estos también están indicados en uveítis anterior crónica y en lesiones de la córnea por sustancias químicas, radiación o quemaduras térmicas, o penetración de objetos extraños.
- El uso de un medicamento de combinación con un componente anti infeccioso está indicado cuando el riesgo de infección de la superficie ocular es alto o cuando se espere que números potencialmente peligrosos de bacterias estén presentes en el ojo.

4.2 POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo adultos mayores.

- Aplicar una pequeña cantidad (aproximadamente una cinta de 1/2 pulgada) en la(s) bolsa(s) conjuntival(es) hasta 3 o 4 veces al día.

- Se puede usar conjuntamente con gotas a la hora de dormir.

Uso en niños:

- Tobradex puede ser usado en niños de 2 años y mayores en las mismas dosis que en adultos. Datos actualizados están disponibles en la sección 5.1. La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no ha sido establecida, y los datos no están disponibles.

Uso en personas con insuficiencia hepática o renal:

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

Método de administración:

- Para uso oftálmico solamente.
- Tras remover la tapa, si la alteración muestra que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.
- No permita que la punta del tubo toque su ojo
- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión naso lagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de medicamentos administrados vía ocular y resultar en una reducción en los efectos adversos sistémicos.
- En caso de terapia concomitante con otros medicamentos tópicos oculares, debe permitirse un intervalo de 5 minutos entre aplicaciones sucesivas. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- Queratoconjuntivitis herpética.
- Vaccínea, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.

- Enfermedades fúngicas de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo
- Infecciones oculares por micobacterias.

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales De Uso

- Se recomienda cerrar suavemente el párpado y la oclusión nasolagrimal después de la instilación.
Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía ocular y da como resultado una disminución en los efectos secundarios sistémicos
- Sensibilidad a aminoglicósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, rash cutáneo, anafilaxis, reacciones anafilácticas, o reacciones ampollas. Si se desarrolla hipersensibilidad durante el uso del medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- Puede presentarse hipersensibilidad cruzada a otros aminoglicósidos, debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se sensibilizan a la administración tópica de tobramicina puedan sensibilizarse a otros aminoglicósidos de administración tópica y/o sistémica.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad ocurrieron en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglicósidos. Se aconseja precaución en el uso concomitante.
- Si padece o ha padecido afecciones tales como miastenia o enfermedad de Parkinson, consulte al médico. Los antibióticos de este tipo pueden empeorar la debilidad muscular.
- El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos en el campo visual, y posterior formación de cataratas subcapsulares. En pacientes que reciben terapia oftálmica prolongada con corticosteroides, la presión intraocular debe ser verificada rutinaria y frecuentemente. 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 de forma anticipada en relación a adultos. El riesgo del aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas inducido por corticosteroides es más probable en pacientes con predisposición (p.ej. diabetes).
- Síndrome de Cushing y / o supresión adrenal asociada con la absorción sistémica de dexametasona oftálmica puede ocurrir después de terapia intensiva o a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores de CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat). (Ver la Sección 4.5). En estos casos, el tratamiento no debe suspenderse abruptamente, sino disminuir de manera progresiva.
- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y ayudar en el establecimiento de infecciones bacterianas, virales, fúngicas o parasitarias y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Infecciones por hongos deben sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. Si ocurre una infección fúngica, la terapia con corticosteroides debe discontinuarse.
- El uso prolongado de antibióticos tales como tobramicina puede resultar en el crecimiento excesivo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De ocurrir una superinfección, la terapia apropiada debe ser iniciada.
- Los corticosteroides oftálmicos tópicos pueden retardar la cicatrización de la lesión corneal. Los AINEs tópicos también son conocidos por disminuir o retardar la cicatrización. El uso concomitante de AINEs tópicos y esteroides tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización (ver sección 4.5)

- En enfermedades causantes del adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, se sabe que pueden ocurrir perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.
- El uso sistémico y tópico de corticosteroides puede producir alteraciones visuales. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, debe consultar con un oftalmólogo, para evaluar la presencia de cataratas, glaucoma o enfermedades raras como Coriorretinopatía Serosa Central (CRSC).
- Suspenda la medicación cuando se sospeche un uso prolongado.

4.5 INTERACCIÓN CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN.

- El uso concomitante de esteroides tópicos y antiinflamatorios no esteroidales tópicos puede aumentar el potencial de problemas para la cicatrización corneal.
- Los inhibidores de CYP3A4, que incluyen ritonavir y cobicistat, pueden aumentar la exposición sistémica y aumentar el 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 monitoreados para detectar efectos sistémicos de corticosteroides.

4.6 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 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 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 teratogénica 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 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 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 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).

4.7 EFECTOS EN LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y OPERAR MAQUINARIA

Visión borrosa temporaria u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir carro o usar maquinaria. En caso que ocurra visión borrosa después de la administración, el paciente deberá esperar hasta que su visión vuelve a normal antes de conducir carro o usar maquinaria.

4.8 EFECTOS INDESEADOS

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con Tobradex ungüento y son clasificadas de acuerdo a la subsecuente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raro ($< 1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas son presentadas en orden decreciente de gravedad.

Grupo de Órganos y Sistemas	Reacciones adversas <i>[Términos Preferidos MedDRA]</i>
Trastornos Oculares	<i>Poco común:</i> aumento de presión intraocular, 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-mercadeo incluyen lo siguiente. La frecuencia no puede ser estimada a través de los datos disponibles.

Grupo de órganos y sistemas	Reacciones adversas <i>[Términos Preferidos MedDRA)</i>
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad, Reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	vértigo, cefalea
Trastornos oculares	edema de párpados,eritema de párpado, midriasis, aumento del lagrimeo
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestias abdominales
Trastornos de piel e del tejido subcutáneo	rash, hinchazón de la cara, prurito, Eritema multiforme.

Reacciones adversas adicionales reportadas con los componentes individuales de Tobradex unguento se listan en la información de producto para Isopto Maxidex y Tobrex.

4.9 SOBREDOSIS

La sobredosis en el uso de preparaciones oftálmicas tópicas es una posibilidad remota. Una sobredosis ocular puede enjuagarse de los ojos con agua tibia.

La ingestión accidental del contenido del tubo (tamaño de 3,5 g) provocaría la ingestión de hasta 15 mg de tobramicina y 5 mg de dexametasona. La tobramicina se absorbe poco en el tracto gastrointestinal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: agentes antiinflamatorios y anti-infecciosos en combinación; corticosteroides y anti-infecciosos en combinación

Código ATC: S01C A01

Mecanismo de Acción

Los corticosteroides tópicos ejercen una acción antiinflamatoria y han sido usados para el tratamiento de inflamación anterior desde los años 1950. Aspectos del proceso inflamatorio tales como edema, depósito de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos, proliferación capilar, depósito de colágeno, formación de cicatriz, y proliferación fibroblástica son suprimidos. Los corticosteroides tópicos son efectivos en condiciones inflamatorias agudas de la conjuntiva, esclerótica, córnea, párpados, iris, y segmento anterior del globo, así como en condiciones oculares alérgicas.

Dexametasona es uno de los más potentes corticosteroides; es 5-14 veces más potente que y 25-75 veces más potente que cortisona e hidrocortisona. De fundamental importancia, con relación a terapia local es el hecho de que la dexametasona es más de 2000 veces más soluble que la hidrocortisona o prednisolona. El mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria de dexametasona es desconocido. Esta inhibe múltiples citoquinas y produce múltiples efectos de glucocorticoide y mineralocorticoide.

Dexametasona es un potente corticoide. Los corticoides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes y pueden retrasar o retardar la curación. Una vez que los corticoides pueden inhibir el mecanismo de defensa del cuerpo contra la infección, un medicamento antimicrobiano concomitante puede ser usado cuando esta inhibición es considerada clínicamente significativa. Tobramicina es un medicamento antimicrobiano. Inhibe el crecimiento de bacterias inhibiendo la síntesis de proteínas.

Mecanismo de resistencia

Resistencia a tobramicina ocurre por varios y distintos mecanismos, incluyendo (1) alteraciones de la sub-unidad ribosómica dentro de la célula bacteriana; (2) interferencia en el transporte de

tobramicina dentro de la célula, e (3) inactivación de tobramicina por un abanico de enzimas de adenilación, fosforilación, y acetilación. Información genética para producción de enzimas de inactivación puede ser cargada en el cromosoma bacteriano o sobre plásmidos. Resistencia cruzada a otros amino glucósidos puede ocurrir.

Los puntos de cierre y el espectro in vitro conforme a lo mencionado a continuación están basados en el uso sistémico. Estos puntos de parada pueden no aplicarse al uso ocular tópico del producto medicinal ya que concentraciones más elevadas se obtienen localmente y las circunstancias locales físicas/químicas pueden influir en la actividad del producto en el lugar de administración. De conformidad con EUCAST, los siguientes puntos de cierre se definen para 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
- Especies no relacionadas S < 2 mg/l, R > 4 mg/l

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información listada a continuación proporciona solamente una orientación aproximada sobre las posibilidades de los microorganismos de ser susceptibles a tobramicina en Tobradex. Especies bacterianas que fueron recuperadas de infecciones externas del ojo tales como las observadas en conjuntivitis se presentan aquí.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas e información local sobre resistencia es deseable, particularmente al tratar infecciones severas. En la medida de lo necesario, el consejo de un experto debería ser buscado cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad de tobramicina en al menos algunos tipos de infección sea cuestionable.

ESPECIES COMÚNMENTE SUSCEPTIBLES

- Microorganismos aeróbicos Gram-positivos:
- Bacillus megaterium
- Bacillus pumilus
- Corynebacterium macginleyi
- Corynebacterium pseudodiphtheriticum
- Kocuria kristinae
- Staphylococcus aureus (susceptible a meticilina -MSSA)
- Staphylococcus epidermidis (coagulasa-positiva y -negativa)
- Staphylococcus haemolyticus (susceptible a meticilina -MSSH)
- Streptococci (algunos del grupo de especies A beta-hemolítica, algunas especies no-hemolíticas, y algunos Streptococcus pneumoniae)

Microorganismos aeróbicos 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*
- Some *Neisseria* species
- *Proteus mirabilis*
- Most *Proteus vulgaris* strains
- *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* (resistente a meticilina -MRSA)
- *Staphylococcus haemolyticus* (resistente a meticilina -MRSH)
- *Staphylococcus*, otro coagulasa-negativa spp.
- *Serratia marcescens*

ORGANISMOS INHERENTEMENTE RESISTENTES

Microorganismos aeróbicos Gram-positivos

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

Microorganismos aeróbicos Gram-negativos

- *Haemophilus influenzae*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

Bacteria Anaeróbica

- *Propionibacterium acnes*

Estudios sobre susceptibilidad bacteriana demuestran que en algunos casos, microorganismos resistentes a gentamicina retienen susceptibilidad a tobramicina.

Relación PK/PD

La relación PK/PD específica no ha sido establecida para Tobradex. La dexametasona demostró farmacocinética independiente de dosis en estudios animales publicados.

Estudios in vitro e in vivo publicados mostraron que la tobramicina ejerce un efecto post antibiótico prolongado, que efectivamente suprime el crecimiento bacteriano a pesar de las concentraciones bajas de suero. Estudios de administración sistémica de tobramicina reportaron concentraciones máximas más elevadas con regímenes de dosificación única al día comparados con regímenes múltiples de dosificación diaria. Sin embargo, el peso de la evidencia actual sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es igualmente eficaz a la dosificación múltiple diaria. La tobramicina exhibe una eliminación antimicrobiana dependiente de concentración y mayor eficacia con crecientes niveles de antibiótico por encima del MIC o concentración mínima bactericida (MBC – minimum bactericidal concentration).

Datos de estudios clínicos

Estudios clínicos de fármaco-dinámica de datos cumulativos de seguridad de estudios clínicos se presentan en la Sección 4.8.

Población de ancianos

No se observaron diferencias clínicas en general en seguridad o eficacia entre las poblaciones de ancianos y otros adultos.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Tobradex en niños fue establecida por amplia experiencia clínica, pero sólo datos limitados están disponibles.

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

Absorción

Tobramicina es escasamente absorbida a través de la córnea y la conjuntiva cuando es administrada por vía tópica ocular. Fue alcanzada una concentración pico de 3 µg/mL en humor acuoso tras 2 horas seguido de una rápida reducción tras la administración tópica de 0,3% de tobramicina.

Sin embargo, TOBRADEX entrega 542 ± 425 µg/ml tobramicina en lágrimas humanas a 2 minutos tras dosificación ocular, una concentración que en general excede del MIC de los más resistentes aislados (MICs > 64 µg/ml).

Concentraciones pico de dexametasona en humor acuoso tras la administración de TOBRADEX fueron alcanzadas aproximadamente a 2 horas con un valor medio de 32 ng/mL.

La absorción sistémica de tobramicina tras la administración de TOBRADEX fue pobre con concentraciones plasmáticas en general por debajo del límite de cuantificación.

Se observaron concentraciones en plasma de dexametasona pero eran muy bajas con todos los valores de menos de 1 ng/mL tras la administración de TOBRADEX.

La biodisponibilidad de dexametasona oral varió del 70-80% en individuos y pacientes normales.

Distribución

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

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

Biotransformación

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

Eliminación

La tobramicina es excretada rápida y extensivamente en la orina vía filtración glomerular, y primariamente como medicamento no modificado. La eliminación sistémica de tobramicina fue de $1,43 \pm 0,34$ mL/min/kg para pacientes con peso normal tras administración intravenosa y su eliminación sistémica se redujo proporcionalmente a la función renal. La vida-media para la tobramicina es de aproximadamente 2 horas.

Con dexametasona, tras la administración sistémica, la eliminación sistémica fue de 0,125 L/hr/kg con 2,6% de la dosis recuperada como medicamento matriz no modificado mientras el 70% de la dosis fue recuperado como metabolitos. La vida media fue reportada como 3-4 horas, pero fue encontrada siendo ligeramente más larga en hombres. Esta diferencia observada no fue atribuida a cambios en la eliminación sistémica de dexametasona, sino a diferencias en volumen de distribución y peso corporal.

Farmacocinética de linealidad/no linealidad

La exposición ocular o sistémica con dosis de concentraciones crecientes de tobramicina, tras la administración ocular tópica de tobramicina no fue probada. Por lo tanto no se pudo establecer la linealidad tras la exposición con dosis ocular tópica. La Cmax promedio para dexametasona a una concentración de dosis ocular tópica de 0,033% con 0,3% de tobramicina fue más baja 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 tobramicina o dexametasona con administración de TOBRADEX no fue estudiada en estas poblaciones de pacientes.

Efecto de la edad en la farmacocinética

No hay cambio en la farmacocinética de la tobramicina en pacientes mayores cuando se compara con adultos más jóvenes. No se observó correlación alguna entre la edad y la concentración plasmática de dexametasona tras la administración oral de esta.

Uso en pediatría:

Los aminoglicósidos, incluyendo a la tobramicina ocular tópica han sido comúnmente usados en niños, infantes y neonatos para tratar infecciones severas Gram-negativas. La farmacología clínica de la tobramicina en niños fue descrita tras la administración sistémica. La farmacocinética de la dexametasona en pediatría parece no diferir de los adultos tras dosificación intravenosa.

5.3 Datos Pre-Clínicos de Seguridad

Los datos pre-clínicos no revelaron algún peligro especial para humanos por la exposición ocular tópica a tobramicina, lo anterior con base a estudios convencionales de toxicidad ocular tópica de dosis repetida, estudios de genotoxicidad o carcinotoxicidad. Se observaron efectos en estudios pre-clínicos reproductivos y de desarrollo con tobramicina y dexametasona solamente en exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la dosificación máxima ocular humana, indicando poca relevancia para uso clínico para procesos de corto plazo de baja dosis de terapia.

6. DETALLES FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Clorobutanol Anhidro, Parafina Liquida, Parafina blanca.

6.2 Incompatibilidades

No aplica

6.3 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacene a temperaturas entre 2-8°C.

6.4 Naturaleza y contenido del contenedor

Tubo de aluminio por 3.5 g

6.5 Instrucciones para Uso y Manipulación <y Desecho>

Sin requerimientos especiales.

Cualquier producto no usado o material residual debe descartarse de conformidad con los requerimientos locales.



PRESENTACIONES COMERCIALIZADAS

TUBO DE ALUMINIO CON TAPA EN POLIETILENO BLANCA EN CAJA DE PVP
POR 3,5 G

Reg. INVIMA

**INVIMA 2023M-
010625-R2**

Referencia: May 2021

Fecha de Distribución: 10-may-2021

NOTA

Los medicamentos deben conservarse fuera del alcance de los niños.

Antes de proceder a la prescripción, sírvase leer por completo la información respectiva.

Si desea reportar un evento adverso ingrese al siguiente link: <https://www.report.novartis.com/> o a través del correo electrónico: colombia.farmacovigilancia@novartis.com

Novartis de Colombia S.A.

Calle 93B No. 16-31

PBX 654 44 44

Bogotá, D.C.

® = Marca registrada