

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBRADEX 1 mg/ml + 3 mg/ml colirio en suspensión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente con efecto conocido: cloruro de benzalconio 0,1 mg/ml.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Colirio en suspensión
Suspensión blanca o blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Tobradex 1 mg/ml + 3 mg/ml colirio en suspensión está indicado en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad y mayores para procesos inflamatorios del segmento anterior del ojo que responden al tratamiento con esteroides, asociado a infección ocular bacteriana superficial causada por microorganismos sensibles a la tobramicina, o donde exista el riesgo de dicha infección. Para la prevención y tratamiento de la inflamación y prevención de infecciones relacionadas con cirugía de cataratas en adultos, adolescentes y niños de 2 años de edad y mayores.

Se debe tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Uso en adolescentes y adultos, incluidos pacientes de edad avanzada

Instilar 1 o 2 gotas en el saco(s) conjuntival(es) cada 4-6 horas. Durante las primeras 24-48 horas, la frecuencia de administración puede aumentarse a 1-2 gotas cada dos horas. La frecuencia de administración se disminuirá gradualmente según se note mejoría en los signos clínicos. Se deberá procurar no interrumpir el tratamiento prematuramente.

No se recomienda un período de tratamiento superior a 14 días. El número de aplicaciones diarias y la duración del tratamiento podrá modificarse según criterio médico.

Después de la cirugía de cataratas, la dosis recomendada es de 1 gota instilada cuatro veces al día, a partir del día después de la cirugía hasta 24 días. El tratamiento puede iniciarse el día anterior a la cirugía con 1 gota cuatro veces al día, continuando con 1 gota tras la cirugía y después 1 gota cuatro veces al día durante hasta 23 días. En caso necesario, la frecuencia puede aumentarse hasta 1 gota cada dos horas durante los 2 primeros días de tratamiento.

Población pediátrica

Este medicamento se puede utilizar en adolescentes y niños de 2 años de edad y mayores, a la misma dosis que en adultos. Los datos actualmente disponibles se describen en la Sección 5.1. La seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 2 años de edad no ha sido establecida, y no hay datos disponibles.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se ha estudiado este medicamento en esta población de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de tobramicina y dexametasona tras administración oftálmica, no es necesario un ajuste de dosis.

Forma de administración

Vía oftálmica.

Indique a los pacientes que deben agitar bien el frasco antes de utilizarlo.

Si se emplea más de un medicamento por vía oftálmica, las aplicaciones de los medicamentos se deben espaciar al menos 5 minutos. Las pomadas oftálmicas se deben administrar en último lugar.

Después de la administración es recomendable ocluir el conducto nasolagrimal o cerrar suavemente los ojos. De este modo puede reducirse la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y conseguirse una disminución de las reacciones adversas sistémicas.

Para evitar una posible contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, se debe tener la precaución de no tocar los párpados, áreas circundantes ni otras superficies con la punta del frasco. Indique a los pacientes que deben mantener el frasco bien cerrado cuando no se utilice y que retiren el anillo de plástico del precinto antes de utilizar si está suelto, para evitar lesiones en los ojos.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Queratitis por Herpes simplex.
- Virus de la vacuna, varicela y otras infecciones víricas de la córnea o conjuntiva.
- Enfermedades de las estructuras oculares provocadas por hongos o infecciones oculares no tratadas provocadas por parásitos.
- Infecciones oculares por micobacterias.
- Extracción simple de un cuerpo extraño de la córnea.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Administrar únicamente por vía oftálmica.

El tratamiento oftálmico con aminoglucósidos puede dar lugar a reacciones de sensibilidad en algunos pacientes. La gravedad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, tales como eritema, picor, urticaria, erupción cutánea, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si con el uso de este medicamento aparecen signos de hipersensibilidad debe interrumpirse el tratamiento.

Puede aparecer sensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes hipersensibles a la tobramicina oftálmica, pueden serlo también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos.

En pacientes tratados con aminoglucósidos vía sistémica, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se recomienda precaución cuando se usa concomitantemente con otros aminoglucósidos.

Se debe tener precaución al prescribir este medicamento 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 su potencial efecto sobre la función neuromuscular.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede ocasionar hipertensión ocular y/o glaucoma, con deterioro del nervio óptico, disminuyendo la agudeza visual y causando defectos en el campo visual y posterior formación de catarata subcapsular. En pacientes tratados con corticosteroides oftálmicos de forma prolongada, debe controlarse la presión intraocular de forma rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos que reciben medicamentos que contienen dexametasona, debido a que el riesgo de hipertensión ocular inducida por esteroides puede ser mayor en niños menores de 6 años de edad y puede ocurrir más pronto que la respuesta a esteroides en adultos. La frecuencia y duración del tratamiento se debe establecer cuidadosamente, y la presión intraocular (PIO) debe monitorizarse desde el inicio del tratamiento. Además se debe tener en cuenta que en los pacientes pediátricos el riesgo de incrementos de la PIO inducidos por esteroides son mayores y más rápidos. El riesgo de presión intraocular elevada y/o formación de cataratas inducido por corticosteroides es mayor en pacientes propensos (p.ej. diabetes).

Se puede producir síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociado a la absorción sistémica de dexametasona administrada por vía oftálmica, después de un tratamiento intensivo o continuado a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores del CYP3A4 (incluyendo ritonavir y cobicistat). En estos casos, el tratamiento se debe interrumpir de forma progresiva.

Los corticosteroides pueden reducir la resistencia a infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias favoreciendo su establecimiento y enmascarando los signos clínicos de infección.

En pacientes con ulceración corneal persistente, debería sospecharse infección fúngica. El tratamiento con corticosteroides debe suspenderse en caso de infecciones fúngicas.

El uso prolongado de antibióticos, tales como tobramicina, puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. Si se produce una sobreinfección, debe instaurarse una terapia apropiada.

En esas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclera, se han mostrado perforaciones con el uso oftálmico de corticosteroides.

El uso oftálmico de corticosteroides puede retrasar la cicatrización de heridas corneales. También se sabe que los AINES oftálmicos enlentecen o retrasan la cicatrización. El uso concomitante de AINES y esteroides oftálmicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización (ver sección 4.5).

Alteraciones visuales

Se pueden producir alteraciones visuales con el uso sistémico y tópico de corticosteroides. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe consultar con un oftalmólogo para que evalúe las posibles causas, que pueden ser cataratas, glaucoma o enfermedades raras como coriorretinopatía serosa central (CRSC), que se ha notificado tras el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

Lentes de contacto

No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular.

Advertencias sobre excipientes

Este medicamento contiene 0,1 mg de cloruro de benzalconio en cada ml.

El cloruro de benzalconio se puede absorber por las lentes de contacto blandas y puede alterar el color de las lentes de contacto. En caso de que sea necesario utilizar lentes de contacto durante el tratamiento, debe aconsejarse a los pacientes que se retiren las lentes de contacto antes de la aplicación y esperen 15 minutos antes de volver a colocarlas.

Se ha notificado que el cloruro de benzalconio puede causar irritación ocular, síntomas de ojo seco y puede afectar a la película lacrimal y a la superficie de la córnea. Debe utilizarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes en los que la córnea pueda estar afectada.

Se debe vigilar a los pacientes en caso de uso prolongado.

Este medicamento, por contener dexametasona, podría dar lugar a un resultado analítico positivo en las pruebas de control de dopaje de los deportistas.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El uso concomitante de esteroides y AINES oftálmicos puede aumentar el potencial de problemas de cicatrización corneal.

Los inhibidores del CYP3A4 (ritonavir y cobicistat) pueden disminuir el aclaramiento de dexametasona lo que resulta en un aumento de los efectos y síndrome de Cushing/supresión adrenal (ver sección 4.4). Se debe evitar esta asociación, a no ser que el beneficio supere al riesgo aumentado de sufrir reacciones adversas sistémicas por corticosteroides, en cuyo caso se debe controlar a los pacientes por las reacciones sistémicas por corticosteroides.

Si la tobramicina oftálmica se administra de forma concomitante con otros antibióticos aminoglucósidos sistémicos, es necesario vigilar estrechamente su concentración total en suero.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay estudios adecuados ni bien controlados relativos al uso oftálmico de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas que permitan evaluar el riesgo potencial asociado al medicamento. El uso prolongado o repetido de corticoides durante el embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino. Se debe hacer un especial seguimiento de los recién nacidos de madres que han recibido dosis sustanciales de corticosteroides durante el embarazo debido a posibles signos de insuficiencia suprarrenal.

En base a los datos de un estudio de casos y controles emparejados, se concluyó que no se puede excluir el riesgo de sordera en los niños nacidos de madres que habían recibido gentamicina, neomicina y otros antibióticos aminoglucósidos durante el embarazo, aunque se estima que la magnitud es pequeña. La ototoxicidad, que se sabe que ocurre después del tratamiento con tobramicina, no se ha notificado como un efecto tras la exposición en el útero. Sin embargo, se sabe de la toxicidad del octavo nervio craneal en el feto después de la exposición a otros aminoglucósidos y ésta puede ocurrir potencialmente con la tobramicina.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción después de la administración de dexametasona y tobramicina (ver sección 5.3).

Este medicamento se puede usar durante el embarazo solo si el beneficio supera al riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si la tobramicina y la dexametasona vía oftálmica se excretan en la leche materna. Los datos limitados publicados en mujeres lactantes muestran que la tobramicina se transfiere a la leche materna después de la administración intramuscular.

No es probable que la cantidad de tobramicina y dexametasona sea detectable en la leche materna o sea capaz de producir efectos clínicos en el lactante después del uso oftálmico del medicamento.

Sin embargo, no se puede excluir que existe un riesgo para el niño lactante. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Existen pocos datos clínicos para evaluar el efecto de la dexametasona sobre la fertilidad masculina o femenina.

No hay estudios estándar de fertilidad en animales con dexametasona. La tobramicina no afectó a la fertilidad en ratas (ver sección 5.3).

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

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

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En ensayos clínicos, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia fueron dolor ocular, presión intraocular aumentada, irritación ocular y prurito en el ojo, ocurriendo en menos del 1% de los pacientes.

Resumen tabulado de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas han sido notificadas durante ensayos clínicos con este medicamento y se clasifican de acuerdo con el siguiente criterio:

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 $<1/1.000$)

Muy raras ($<1/10.000$)

Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Se han observado otras reacciones adversas adicionales durante la experiencia postcomercialización. Las frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles (frecuencia no conocida).

Sistema de Clasificación por Órganos	Término preferido MedDRA
Trastorno del sistema inmunológico	<i>Frecuencia no conocida:</i> reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	<i>Frecuencia no conocida:</i> cefalea, mareo
Trastornos oculares	<i>Poco frecuentes:</i> presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito en el ojo, molestia ocular, irritación ocular <i>Raras:</i> queratitis, alergia ocular, visión borrosa (ver sección 4.4), ojo seco, hiperemia ocular <i>Frecuencia no conocida:</i> edema palpebral, midriasis, lagrimeo aumentado, eritema del párpado
Trastornos gastrointestinales	<i>Raras:</i> disgeusia <i>Frecuencia no conocida:</i> náuseas, molestia abdominal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Frecuencia no conocida:</i> eritema multiforme, hinchazón de cara, erupción, prurito
Trastornos endocrinos	<i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de Cushing, supresión adrenal (ver sección 4.4)

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede ocasionar hipertensión ocular con deterioro del nervio óptico, disminuyendo la agudeza visual y causando defectos en el campo visual, posterior formación de catarata subcapsular y retraso en la cicatrización de heridas (ver sección 4.4).

Debido al componente corticosteroide, en enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclera, existe un mayor riesgo de perforación después de tratamientos prolongados (ver sección 4.4).

Tras la administración de asociaciones que contienen corticosteroides y agentes antimicrobianos, se ha descrito el desarrollo de infecciones secundarias. El desarrollo de infecciones fúngicas de la córnea está especialmente favorecido en períodos que coinciden con el tratamiento prolongado de esteroides por vía

oftálmica. Cuando se haya utilizado un tratamiento esteroideo se deberá considerar la posibilidad de una invasión fúngica en ulceraciones persistentes de la córnea. También se han descrito infecciones oculares bacterianas secundarias debido a la supresión de la respuesta inmunitaria del organismo (ver sección 4.4).

En pacientes tratados con tobramicina vía sistémica, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad (ver sección 4.4).

En algunos pacientes puede darse sensibilidad a aminoglucósidos administrados vía oftálmica (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaRAM.es>.

4.9. Sobredosis

Una sobredosis oftálmica de este medicamento puede eliminarse del ojo(s) con agua templada. Debido a las características de esta preparación, no son de esperar efectos tóxicos con una sobredosis oftálmica de este medicamento ni en el caso de ingestión accidental del contenido de un frasco.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación; Corticosteroides y antiinfecciosos en combinación; Dexametasona y antiinfecciosos.

Código ATC: S01CA01

Mecanismo de acción

Este medicamento contiene dexametasona y tobramicina.

Dexametasona

La dexametasona es un corticosteroide potente que presenta una buena penetración en el tejido ocular. Los corticosteroides tienen un efecto antiinflamatorio, así como vasoconstrictor. Suprimen la respuesta inflamatoria y los síntomas, pero el tratamiento no es curativo. La eficacia de los corticosteroides para tratamiento de afecciones inflamatorias del ojo está bien establecida.

Los corticosteroides ejercen efectos antiinflamatorios por supresión de la adhesión de células del endotelio vascular, ciclooxigenasa I y II y citoquinas. Reduce la formación de promedidores causantes de la inflamación, la adherencia de leucocitos migrantes al endotelio vascular y por lo tanto, inhibe su migración hacia los tejidos inflamatorios. La dexametasona, comparada con otros esteroides, tiene efectos antiinflamatorios y mineralocorticoides significativos y, consecuentemente, es uno de los principios activos más efectivos.

Tobramicina

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido bactericida de rápida acción. Actúa principalmente sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis y unión de los polipéptidos en el ribosoma.

Mecanismo de resistencia

La resistencia a tobramicina tiene lugar por varios mecanismos distintos: (1) alteraciones de la subunidad ribosomal en el interior de la célula bacteriana, (2) interferencia con el transporte de tobramicina hacia el interior de la célula y (3) inactivación de tobramicina por una serie de enzimas capaces de adenilar, fosforilar y acetilar. La información genética para los enzimas inactivantes puede encontrarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Puede darse resistencia cruzada con otros aminoglucósidos.

Puntos de corte

Los puntos de corte y el espectro *in vitro* mencionados abajo se basan en el uso sistémico. Estos puntos de corte pueden no ser aplicables a la administración oftálmica del medicamento debido a las concentraciones superiores que se alcanzan a nivel local y a las condiciones fisicoquímicas locales que pueden afectar la actividad del medicamento en el lugar de administración. Se definen los siguientes puntos de corte para tobramicina, según EUCAST:

- | | |
|------------------------------|------------------------|
| • <i>Enterobacteriaceae</i> | S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l |
| • <i>Pseudomonas</i> spp. | S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l |
| • <i>Acinetobacter</i> spp. | S ≤ 4 mg/l, R > 4 mg/l |
| • <i>Staphylococcus</i> spp. | S ≤ 1 mg/l, R > 1 mg/l |
| • Especies no relacionadas | S ≤ 2 mg/l, R > 4 mg/l |

Eficacia clínica frente patógenos específicos

La siguiente información sólo constituye una guía aproximada de las probabilidades de que los microorganismos sean sensibles a tobramicina. A continuación, se presentan especies bacterianas que se han obtenido de infecciones oculares externas tales como las observadas en conjuntivitis.

En determinadas especies, la prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo, por lo que es importante disponer de información local de las resistencias, en especial en el caso de tratamiento de infecciones graves. Cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que se cuestione la utilidad del antimicrobiano en algunos tipos de infecciones debe buscarse asesoramiento de expertos.

ESPECIES FRECUENTEMENTE SENSIBLES

Microorganismos Gram positivos aerobios

Bacillus megaterium

Bacillus pumilus

Corynebacterium macginleyi

Corynebacterium pseudodiphtheriticum

Kocuria kristinae

Staphylococcus aureus (sensible a meticilina - MSSA)

Staphylococcus epidermidis (coagulasa positivo y negativo)

Staphylococcus haemolyticus (sensible a meticilina - MSSH)

Streptococci (incluyendo algunas especies del grupo A beta-hemolíticas, algunas no hemolíticas y algunos *Streptococcus pneumoniae*)

Microorganismos Gram negativos aerobios

Acinetobacter calcoaceticus

Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
H. aegyptius
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella lacunata
Moraxella osloensis
Morganella morganii
Algunas especies de *Neisseria*
Proteus mirabilis
La mayoría de las cepas de *Proteus vulgaris*
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

ESPECIES EN LAS CUALES 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, otras especies coagulasa negativas
Serratia marcescens

ORGANISMOS INTRÍNSICAMENTE RESISTENTES

Microorganismos Gram positivos aerobios

Enterococci faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus sanguis
Chryseobacterium indologenes

Microorganismos Gram negativos aerobios

Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia

Bacteria anaerobia

Propionibacterium acnes

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de este medicamento en niños se ha establecido con una amplia experiencia clínica, aunque los datos disponibles son limitados. En un estudio clínico con Tobradex suspensión para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana en 29 pacientes pediátricos, de entre 1 y 17 años, fueron tratados con 1 o 2 gotas de Tobradex cada 4 o 6 horas durante 5 o 7 días. En este estudio, no se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre adultos y pacientes pediátricos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La tobramicina se absorbe muy poco a través de la córnea y la conjuntiva con un pico de concentración de 3 µg/ml en el humor acuoso después de 2 horas y seguido por un rápido descenso tras administración oftálmica de tobramicina 0,3%.

Sin embargo, Tobradex libera 542 ± 425 µg/ml de tobramicina en lágrimas de personas después de 2 minutos tras administración oftálmica. La concentración en la superficie ocular generalmente supera a la CMI de la mayoría de los aislados resistentes (CMI > 64 µg/ml).

Tras administración oftálmica de Tobradex, se puede detectar dexametasona en el humor acuoso y se mantienen hasta las 2 horas con una concentración media de 32 ng/ml.

La absorción sistémica de tobramicina en humanos después de administración oftálmica de Tobradex es baja, con concentraciones plasmáticas generalmente inferiores al límite de cuantificación.

Después de la administración este medicamento, se observan concentraciones muy bajas pero detectables de dexametasona, con valores inferiores a 1 ng/ml. La biodisponibilidad oral de dexametasona oscila entre un 70-80% en individuos sanos y en pacientes.

Distribución

Para la tobramicina, el volumen sistémico de distribución en hombres es de 0,26 l/kg. La proteína plasmática humana unida a tobramicina es baja, menos del 10%.

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

Eliminación

La tobramicina se excreta rápidamente y en gran parte en la orina por vía filtración glomerular, principalmente como fármaco inalterado. Después de administración intravenosa en pacientes con peso normal, el aclaramiento sistémico fue de $1,43 \pm 0,34$ ml/min/kg y disminuyó de forma proporcional a la función renal. El tiempo de semivida plasmático es de dos horas aproximadamente.

Después de la administración intravenosa, el aclaramiento sistémico de la dexametasona fue de 0,125 l/h/kg. Tras administración oral, se recuperó en la orina el 2,6% del fármaco inalterado, mientras que hasta el 70% de la dosis se recuperó como metabolitos identificados. Después de la administración sistémica, la vida media fue de 3 a 4 horas, siendo ligeramente superior en los hombres. Esta diferencia observada no se atribuyó a cambios en el aclaramiento sistémico, sino a diferencias en el volumen de distribución y el peso corporal.

Linealidad/No linealidad

No se ha evaluado la absorción sistémica u ocular con el incremento de las dosis de tobramicina después de administración oftálmica. Por lo que, no se puede determinar la linealidad de la exposición con la dosis oftálmica. La Cmax media de dexametasona con una concentración de dosis ocular del 0,033% con 0,3% de tobramicina fue aparentemente inferior que con Tobradex, con un valor de aproximadamente 25 ng/ml. Sin embargo, esta disminución no fue proporcional a la dosis.

Relación farmacocinética/farmacodinámica

No se ha establecido una relación farmacocinética/farmacodinámica específica para Tobradex. Los estudios publicados *in vitro* e *in vivo* han mostrado que tobramicina presenta un efecto post-antibiótico prolongado, que suprime eficazmente el crecimiento bacteriano a pesar de las bajas concentraciones séricas. Los estudios de administración sistémica de tobramicina han mostrado concentraciones máximas más altas administrando la dosis total diaria una vez al día en comparación con regímenes que fraccionan la dosis total diaria en varias administraciones al día. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es tan eficaz como la dosificación fraccionando la dosis total diaria. La tobramicina muestra una destrucción antimicrobiana dependiente de la concentración y una mayor eficacia con niveles crecientes de antibiótico por encima de la CMI o concentración bactericida mínima (MBC).

Uso en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de tobramicina o dexametasona con la administración de Tobradex en este grupo de pacientes.

Efecto de la edad en la farmacocinética

No hay diferencia entre la farmacocinética de tobramicina en pacientes de edad avanzada comparada con la de adultos jóvenes. Después de administración oral, no se observó correlación entre la edad y las concentraciones plasmáticas de dexametasona.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos después de la exposición oftálmica con tobramicina o dexametasona según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

No se dispone de estudios de carcinogenicidad con dexametasona. En un estudio de 2 años en ratas con inhalación de tobramicina, no se observó ningún efecto carcinogénico hasta con la dosis más alta de 25,7 mg/kg/día, que corresponde a 14 veces la dosis ocular humana máxima recomendada (MROHD), basado en el área de superficie corporal (BSA).

Toxicidad en la reproducción

Dexametasona

En estudios de desarrollo embrionario, la dexametasona fue teratogénica en ratones y conejos después de la aplicación oftálmica. La administración sistémica (oral, subcutánea e intramuscular) de dexametasona a ratones, ratas y conejos durante el período de organogénesis, produjo malformaciones fetales, retraso del crecimiento fetal y mayores tasas de mortalidad a dosis que corresponde a menos de 1 vez la MROHD basado en el BSA.

No se han realizado estudios estándar de fertilidad con dexametasona. En un estudio no estándar, la dexametasona mejoró la fertilidad en un modelo de rata inmadura cebado con gonadotropina coriónica.

Tobramicina

En estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, las hembras preñadas recibieron tobramicina subcutánea durante el período de organogénesis en dosis de hasta 100 y 40 mg/kg/día, respectivamente. No

hubo toxicidad embriofetal en ninguna de las especies hasta la dosis máxima probada correspondiente a 56 y 45 veces la MROHD basado en BSA, respectivamente.

En un estudio de desarrollo perinatal y posnatal en ratas, la administración subcutánea de hasta 100 mg/kg/día de tobramicina durante la gestación temprana hasta el período de lactancia, no afectó negativamente el índice de fertilidad, el índice de supervivencia de la gestación, el tamaño de la camada, la distribución por sexo, índice de supervivencia de la progenie postparto o peso de la descendencia. La relación entre la dosis más alta probada y la MROHD fue de 56 según BSA. En estudios de fertilidad, la administración subcutánea de tobramicina de hasta 100 mg/kg/día no afectó la fertilidad en ratas, lo que corresponde a 56 veces el MROHD, basado en el BSA.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de benzalconio

Edetato de disodio

Cloruro de sodio

Sulfato de sodio anhidro

Tiloxapol

Hidroxietilcelulosa

Ácido sulfúrico y/o hidróxido de sodio(para ajustar el pH)

Agua purificada

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C. No congelar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Envase cuentagotas (frasco de polietileno con tapón de rosca de polipropileno).

Contenido: 5 ml de colirio en suspensión.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novartis Farmacéutica, S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 – Barcelona, España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

61.575

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: Noviembre 1997
Fecha de la última renovación: Noviembre 2012

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>.