

Nº Ref.:MT1186478/19

VEY/AAC/shl

RESOLUCIÓN EXENTA RW Nº 20890/19

Santiago, 16 de septiembre de 2019

VISTO ESTOS ANTECEDENTES: la solicitud de D. Bernardita Garín Hoyng, Responsable Técnico y D. Sandra Cabezas Hurtado, Representante Legal de Novartis Chile S.A., ingresada bajo la referencia Nº MT1186478, de fecha de 28 de mayo de 2019, mediante la cual solicita modificación del folleto de información al profesional para el producto farmacéutico TOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA (TOBRAMICINA / DEXAMETASONA MICRONIZADA), Registro Sanitario Nº F-8043/16;

CONSIDERANDO:

PRIMERO: que, mediante la presentación de fecha 28 de mayo de 2019, se solicitó modificación del texto del folleto de información al profesional para el registro sanitario Nº F-8043/16 del producto farmacéutico TOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA (TOBRAMICINA / DEXAMETASONA MICRONIZADA).

SEGUNDO: que, consta el pago de los derechos arancelarios correspondientes, mediante el comprobante de recaudación Nº 2019052841559220, emitido por Tesorería General de la República con fecha 28 de mayo de 2019.

TERCERO: que, cualquier modificación a la indicación, posología y/o estudios clínicos deben ser solicitadas formalmente a través de modificación de aspectos terapéuticos para este registro sanitario, adjuntando los antecedentes clínicos pertinentes, previo pago del arancel correspondiente; y

TENIENDO PRESENTE: las disposiciones del artículo 96º del Código Sanitario; del Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, aprobado por el Decreto Supremo Nº 3 de 2010 del Ministerio de Salud; en uso de las facultades que me confieren los artículos 59º letra b) y 61º letra b), del Decreto con Fuerza de Ley Nº 1, de 2005 y las facultades delegadas por la Resolución Exenta Nº 56 de 11 de enero de 2019 del Instituto de Salud Pública de Chile, dicto la siguiente:

R E S O L U C I Ó N

1.- AUTORIZÁSE el texto de folleto de información al profesional para el producto farmacéutico **TOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA (TOBRAMICINA / DEXAMETASONA MICRONIZADA)**, registro sanitario Nº F-8043/16, concedido a Novartis Chile S.A., el cual debe conformar al anexo timbrado de la presente resolución, copia del cual se adjunta a ella para su cumplimiento.

2.- DÉJASE ESTABLECIDO que la información evaluada en la solicitud para la aprobación de esta modificación al registro sanitario, corresponde a la entregada por el solicitante, el cual se hace responsable de la veracidad de los documentos que adjunta, conforme a lo dispuesto en el Art.210º del Código Penal y que la información proporcionada deberá estar a disposición de la Autoridad Sanitaria, para su verificación, cuando ésta lo requiera.



3.- DÉJASE ESTABLECIDO que el titular del registro tendrá un plazo de 6 meses a contar de la fecha de la presente resolución para actualizar la información en los anexos del registro que así lo requieran, sin necesidad de solicitar expresamente esta modificación al Instituto.

ANÓTESE Y COMUNÍQUESE

JEFA (S) SUBDEPTO. AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

Guisele Zurich R.

Q.F. GUISELA ZURICH RESZCZYNSKI
JEFA (S) SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES Y REGISTRO SANITARIO
DEPARTAMENTO AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE

DISTRIBUCIÓN
INTERESADO
ARCHIVO ANAMED



copia fiel a la original

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
TOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

1 NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBRADEX® Suspensión Oftálmica o

TOBRADEX® Ungüento oftálmico, o

2 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Tobradex® (tobramicina 3 mg/ml - dexametasona 1 mg/ml) Suspensión Oftálmica

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

~~Conservante: cloruro de benzalconio (0,01%).~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Excipientes: véase el apartado 6.1.

Tobradex (tobramicina 3 mg/ml - dexametasona 1 mg/g) Ungüento oftálmico

Sustancia activa: 1 g de ungüento contiene 3 mg de tobramicina y 1 mg de dexametasona.

~~Conservante: clorobutanol anhidro (0,5%).~~ De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Excipientes: véase el apartado 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICA

Suspensión Oftálmica: ~~suspensión blanca o blanquecina.~~

Ungüento oftálmico: ~~ungüento homogéneo blanco o blanquecino.~~

4 DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tobradex Suspensión Oftálmica ~~está indicado para la prevención y el tratamiento de la inflamación y la prevención de las infecciones relacionadas con la cirugía de la catarata en adultos y en niños a partir de los 2 años~~ [1] se encuentra indicada en condiciones oculares

INSTITUTO DE POLÍTICA PÚBLICA DE CHILE
DEPARTAMENTO ASesoría NACIONAL EN MEDICAMENTOS
SUSCEPTO, REGISTRO Y AUTORIZACIÓN SANITARIAS
OFICINA MODIFICACIONES

23 SEP 2019

N° Ref.: MTM 86478/19

N° Registro: F-8043/16

Para Profesional: _____

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

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 Ungüento oftálmico está indicado en las afecciones oculares inflamatorias que responden a los corticosteroides y en las que estos están indicados y cuando existe una infección bacteriana de la superficie ocular o riesgo de infección bacteriana ocular [1].
- Los corticosteroides por vía oftálmica están indicados en las afecciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y el segmento anterior del ojo cuando se acepta el riesgo inherente al uso de estos fármacos en determinados tipos de conjuntivitis infecciosas para conseguir una disminución del edema y la inflamación. También están indicados en la uveítis anterior crónica y en los traumatismos corneales debidos a quemaduras químicas, térmicas o por radiación, o a la penetración de un cuerpo extraño [1].
- Está indicado el uso de una combinación de fármacos en dosis fijas que incluya un componente antiinfeccioso cuando el riesgo de infección de la superficie ocular sea alto o se prevea que el ojo pueda contener una carga bacteriana potencialmente peligrosa [1].

4.2 Posología y modo de administración

Adolescentes y adultos (incluidas las personas de edad avanzada)

Tobradex Suspensión Oftálmica [1]

- 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. Deberá reducirse gradualmente la frecuencia de administración según vayan mejorando los signos clínicos. Hay que tener la precaución de no suspender el tratamiento demasiado pronto.
- ~~• En los casos severos, instilar una o dos gotas cada hora hasta controlar la inflamación, y reducir gradualmente la frecuencia a una o dos gotas cada dos horas durante 3 días, luego a una o dos gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días, y finalmente a una o dos gotas al día durante los últimos 5 a 8 días, si es necesario.~~
- ~~• En la cirugía de la catarata, la dosis es de una gota cuatro veces al día, desde el día posterior a la operación y durante un máximo de 24 días. El tratamiento puede iniciarse la víspera de la operación instilando una gota cuatro veces al día, luego una gota después de la operación, y finalmente una gota cuatro veces al día durante un máximo de 23 días. Si es necesario, se puede aumentar la frecuencia a una gota cada dos horas, como máximo, durante los dos primeros días de tratamiento.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEx SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

- Es aconsejable vigilar regularmente la presión intraocular.

Tobradex Ungüento oftálmico [1]

- Aplicar una pequeña cantidad (~~una cinta de 1,3 cm aproximadamente~~ **aproximadamente 1-1.5 centímetros**) en el saco conjuntival hasta un máximo de 3 o 4 veces al día.
- ~~Se puede usar como complemento del colirio a la hora de acostarse.~~

Pacientes pediátricos [1]

- Tobradex se puede utilizar en niños a partir de los 2 años en las mismas dosis que en el adulto. Los datos disponibles en la actualidad se describen en el apartado 5.1. No se han determinado ni la seguridad ni la eficacia en los niños de menos de 2 años, y no se dispone de datos al respecto.

Disfunción hepática o renal [1]

- No se ha estudiado el uso de Tobradex en estas poblaciones de ~~pacientes. Sin embargo, dada la escasa absorción sistémica de la tobramicina y la dexametasona tras la administración tópica de este producto, no es necesario ajustar la dosis.~~

Uso geriátrico

- ~~No se han observado diferencias clínicas en la seguridad o eficiencia entre pacientes ancianos y más jóvenes.~~

Modo de administración [1]

- Solo para uso oftálmico.
- Si, tras quitar el tapón, el anillo del precinto de seguridad queda suelto, retírelo antes de usar el producto.
- Agite bien el frasco antes de usar el producto.
- Para evitar que la punta del frasco cuentagotas y el colirio se contaminen, debe tenerse la precaución de no tocar con dicha punta los párpados, las áreas circundantes ni otras superficies [*Tobradex Suspensión Oftálmica*].
- Evite que la punta del tubo toque el ojo [*Tobradex Ungüento oftálmico*].
- Tras la instilación se recomienda cerrar suavemente los párpados y presionar con el dedo la

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

zona del punto lagrimal para ocluirlo. Con ello se puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y lograr que haya menos efectos secundarios sistémicos.

- En caso de tratamiento simultáneo con otros medicamentos oculares tópicos, se debe esperar 5 minutos antes de aplicar el siguiente producto. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

4.3 Contraindicaciones [1]

- Hipersensibilidad a las sustancias activas o a alguno 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.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de uso

- Tras la instilación se recomienda cerrar suavemente los párpados y presionar con el dedo la zona del punto lagrimal para ocluirlo. Con ello se puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía oftálmica y lograr que haya menos efectos secundarios sistémicos. *[Esta información debe incluirse en el apartado 4.2] [1].*
- 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, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones ampollosas. Si aparecen manifestaciones de hipersensibilidad durante el uso de este medicamento, se debe retirar el tratamiento [1].
- 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 lo sean también a otros aminoglucósidos tópicos o sistémicos [1].
- Se han descrito reacciones adversas graves, entre ellas, manifestaciones de neurotoxicidad,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

ototoxicidad y nefrotoxicidad, en pacientes que estaban recibiendo aminoglucósidos por vía sistémica. Se recomienda precaución cuando se utilice Tobradex Colirio o Ungüento oftálmico junto con aminoglucósidos sistémicos [1,2].

- Se debe proceder con cautela cuando se prescriba Tobradex Colirio o Ungüento oftálmico a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado un trastorno neuromuscular como miastenia *gravis* (miastenia grave) o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un posible efecto sobre la función neuromuscular [2].
- El uso prolongado de corticosteroides por vía tópica oftálmica puede producir hipertensión ocular o glaucoma (con lesión del nervio óptico, reducción de la agudeza visual y defectos campimétricos) y aparición de una catarata subcapsular posterior. En los pacientes en tratamiento prolongado con corticosteroides oftálmicos debe vigilarse 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 corticosteroides y de que esta aparezca más temprano. No está autorizado el uso de Tobradex Suspensión Oftálmica/ Unguento Oftálmico en los pacientes pediátricos. El riesgo de que los corticosteroides induzcan un aumento de la presión intraocular o la formación de una catarata es mayor en los pacientes predispuestos (p. ej., diabéticos) [1].
- Tras un tratamiento intensivo, o continuo y prolongado, los pacientes predispuestos, como 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 administrada por vía oftálmica (véase el apartado 4.5). En estos casos no se debe interrumpir el tratamiento de forma brusca, sino ir reduciendo la dosis gradualmente [1].
- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia a las infecciones bacterianas, víricas, fúngicas o parasitarias, favorecer su aparición y enmascarar sus signos clínicos [1].
- En los pacientes con una úlcera corneal persistente debe sospecharse una micosis. Si aparece una infección fúngica, el tratamiento con corticosteroides debe suspenderse [1].
- 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 [1].
- Los corticosteroides por vía tópica oftálmica pueden enlentecer la cicatrización de las heridas corneales. También los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos enlentecen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

o demoran la cicatrización. La coadministración por vía tópica de AINE y corticosteroides puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización (véase el apartado 4.5) [1].

- Se han observado perforaciones en pacientes con afecciones causantes de un adelgazamiento de la córnea o la esclera que estaban utilizando corticosteroides tópicos [1].
- Se recomienda no utilizar lentes de contacto durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular. Tobradex Suspensión Oftálmica 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 Oftálmica y luego esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocárselos. *[Solo los productos que contengan cloruro de benzalconio.]* [1].

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

- La coadministración tópica de corticosteroides y AINE puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización de la córnea [1].
- 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 4.4). Debe evitarse el tratamiento simultáneo con estos fármacos, salvo que los beneficios compensen el aumento del riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso deberá vigilarse la posible aparición de dichos efectos en los pacientes [1].

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**Fertilidad [1]**

No se han realizado estudios para evaluar el efecto de la tobramicina sobre la fertilidad humana o animal. Hay pocos datos clínicos para evaluar el efecto de la dexametasona sobre la fertilidad del varón y de la mujer. En un modelo experimental de ratas estimuladas con gonadotropina coriónica, la dexametasona no tuvo efectos adversos sobre la fertilidad.

Embarazo [1]

Los datos sobre el uso de la tobramicina y la dexametasona por vía tópica oftálmica durante el embarazo son escasos o faltan por completo. La tobramicina administrada por vía intravenosa

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

durante el embarazo atraviesa la barrera placentaria y llega al feto; no se prevé que cause ototoxicidad por la exposición intrauterina. El uso prolongado o repetido de corticosteroides durante el embarazo se ha asociado a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino. En los lactantes cuyas madres han recibido dosis importantes de corticosteroides durante el embarazo debe vigilarse estrechamente la posible aparición de signos de insuficiencia suprarrenal.

En estudios realizados en animales, la administración sistémica de tobramicina y dexametasona tuvo efectos tóxicos sobre la función reproductora. Estos se observaron con exposiciones consideradas suficientemente superiores a las alcanzadas con la máxima dosis oftálmica humana cuando la madre utiliza el producto. No se ha observado que la tobramicina sea teratogénica en ratas ni en conejos. La administración ocular de dexametasona al 0,1% causó anomalías fetales en conejos (véase el apartado 5.3).

No se recomienda utilizar Tobradex Suspensión Oftálmica o Ungüento oftálmico durante el embarazo.

Lactancia [1]

La tobramicina se excreta en la leche materna humana tras la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de la dexametasona a la leche materna humana. No se sabe si la tobramicina y la dexametasona se excretan en la leche materna humana tras la administración tópica oftálmica. No es probable que las concentraciones de tobramicina y dexametasona sean detectables en la leche materna humana o puedan producir efectos clínicos en el lactante tras el uso tópico del producto.

No se puede descartar el riesgo para los bebés amamantados. Es preciso 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.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Una visión borrosa transitoria u otras alteraciones visuales pueden afectar la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si tras la instilación el paciente ve borroso, deberá esperar a que la visión se aclare antes de conducir o usar máquinas [1].

4.8 Reacciones adversas

Durante los ensayos clínicos con Tobradex Suspensión Oftálmica o Ungüento oftálmico se registraron las reacciones adversas que se citan a continuación, clasificadas con arreglo a la convención siguiente: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), infrecuentes ($\geq 1/1000$

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

y <1/100), raras ($\geq 1/10\ 000$ y <1/1000) y muy raras (<1/10 000). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden de gravedad decreciente [1].

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

En la farmacovigilancia posterior a la autorización de comercialización se han identificado otras reacciones adversas que comprenden las citadas a continuación. Los datos disponibles no permiten estimar las correspondientes frecuencias [1].

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 del párpado, midriasis, lagrimeo aumentado
Trastornos gastrointestinales	náuseas, molestia abdominal
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	eritema multiforme, erupción, hinchazón de cara, prurito

Otras reacciones adversas notificadas con cada uno de los componentes de Tobradex Suspensión Oftálmica o Ungüento Oftálmico por separado se enumeran en la información sobre el producto de Maxidex Suspensión Oftálmica o Ungüento oftálmico y de Tobrex Suspensión o Ungüento oftálmico [1].

4.9 Sobredosis

Dadas las características de este medicamento, no es de prever que una sobredosis del mismo por vía oftálmica o la ingestión accidental del contenido de un frasco o un tubo tengan efectos tóxicos [1].

5 PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antiinflamatorios y antiinfecciosos en combinación; corticosteroides y antiinfecciosos en combinación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Código ATC: S01CA01 [1]

Mecanismo de acción [1]

Los corticosteroides tópicos ejercen una acción antiinflamatoria y se han venido utilizando desde la década de 1950 para el tratamiento de la inflamación del segmento anterior. Reducen manifestaciones de la respuesta inflamatoria tales como el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración leucocítica, la proliferación capilar, el depósito de colágeno, la formación de cicatriz y la proliferación fibroblástica. Son eficaces en las afecciones inflamatorias agudas de la conjuntiva, la esclera, la córnea, los párpados, el iris y el segmento anterior del ojo, así como en dolencias oculares de tipo alérgico.

La dexametasona es uno de los corticosteroides más potentes, con una potencia entre 5 y 14 veces superior a la de la prednisolona y entre 25 y 75 veces superior a la de la cortisona y la hidrocortisona. El que la dexametasona sea 2000 veces más soluble que la hidrocortisona y la prednisolona reviste gran importancia para el tratamiento administrado localmente. Se desconoce el mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria de la dexametasona. Inhibe varias citocinas inflamatorias y tiene múltiples efectos glucocorticoideos y mineralocorticoideos.

La dexametasona es un potente corticosteroide. Los corticosteroides reducen la respuesta inflamatoria frente a diversos agentes y pueden enlentecer o demorar la cicatrización. Dado que pueden inhibir el mecanismo de defensa del organismo frente a las infecciones, cuando se considere que dicha inhibición es clínicamente significativa, se puede coadministrar un antimicrobiano. La tobramicina es un antibacteriano que impide la proliferación bacteriana porque inhibe la síntesis de proteínas.

Mecanismos de aparición de la resistencia [1]

La resistencia a la tobramicina surge por varios mecanismos que comprenden los siguientes: 1) alteraciones de la subunidad ribosómica dentro de la célula bacteriana; 2) interferencia en el transporte de la tobramicina hacia el interior de la célula, e 3) inactivación de la tobramicina por un conjunto de enzimas adenilantes, 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 [1]

Los valores críticos y el espectro *in vitro* consignados a continuación se han determinado a partir del uso sistémico. Puede que estos valores críticos no sean aplicables al uso del medicamento por vía tópica oftálmica, ya que en el ojo se obtienen concentraciones más altas y las circunstancias físicas y químicas locales pueden afectar la actividad farmacológica del producto en el lugar de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

administración. De acuerdo con la información del Comité Europeo de Antibiogramas (EUCAST), se definen para la tobramicina los valores críticos siguientes:

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

Eficacia clínica contra 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 Tobradex. 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 se pueda poner en duda la utilidad de la tobramicina al menos en algunos tipos de infecciones, deberá consultarse con un experto.~~

ESPECIES HABITUALMENTE SENSIBLESMicroorganismos 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 hemolíticas β del grupo A, algunas especies no hemolíticas y algunas cepas de *Streptococcus pneumoniae*)~~

Microorganismos aerobios gramnegativos:

- ~~*Acinetobacter calcoaceticus*~~
- ~~*Acinetobacter junii*~~
- ~~*Acinetobacter ursingii*~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

- ~~*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 interésESPECIES 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 INTRÍNECAMENTE RESISTENTESMicroorganismos aerobios grampositivos:

- ~~*Enterococcus faecalis*~~
- ~~*Streptococcus mitis*~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

- ~~*Streptococcus pneumoniae*~~
- ~~*Streptococcus sanguis*~~
- ~~*Chryseobacterium indologenes*~~

Microorganismos aerobios gramnegativos:

- ~~*Haemophilus influenzae*~~
- ~~*Stenotrophomonas maltophilia*~~

Bacterias anaerobias

- ~~*Propionibacterium aenes*~~

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

~~Relación entre la farmacocinética y la farmacodinámica [1]~~

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

~~Los 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 tobramicina por vía sistémica se observó que las concentraciones máximas eran más altas con las pautas de una administración al día que con las de varias administraciones 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 CMI (concentración mínima inhibitoria) o la concentración bactericida mínima (CBM).~~

~~Datos de estudios clínicos [1]~~

~~En el apartado 4.8 se presentan los ensayos clínicos farmacodinámicos de los datos de seguridad acumulados de los ensayos clínicos.~~

~~Pacientes pediátricos [1]~~

~~La amplia experiencia clínica ha confirmado la seguridad y la eficacia de Tobradex en los niños, pero se dispone de pocos datos.~~

~~Pacientes geriátricos [1]~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

~~No se han observado diferencias clínicas generales de la seguridad ni de la eficacia entre los pacientes de edad avanzada y otras poblaciones adultas.~~

~~**5.2 Propiedades farmacocinéticas [1]**~~**Absorción**

La tobramicina se absorbe muy poco a través de la córnea y de la conjuntiva cuando se administra por vía tópica oftálmica. 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. No obstante, a los 2 minutos de la administración ocular de Tobradex se obtienen 542 ± 425 µg/ml de tobramicina en la lágrima humana, concentración que generalmente supera la CMI de las cepas aisladas más resistentes (CMI >64 µg/ml).

La concentración máxima de dexametasona en el humor acuoso tras la administración de Tobradex 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 era baja, con concentraciones plasmáticas generalmente por debajo del límite de cuantificación.

Tras la administración de Tobradex 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 es de 0,58 l/kg tras la administración intravenosa. El 77% de la dexametasona circula unida a proteínas plasmáticas.

Biotransformación

La tobramicina no se metaboliza, pero 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, en su mayor parte como fármaco inalterado. Tras la administración intravenosa, la depuración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

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 resulta ser algo más prolongada en el varón. 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/no linealidad

No se ha estudiado 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 respecto a la dosis tópica oftálmica. Cuando se administró dexametasona al 0,033% junto con tobramicina al 0,3% por vía tópica oftálmica, la $C_{\text{máx}}$ media de la dexametasona fue más baja que con la administración de Tobradex (aproximadamente 25 ng/ml), pero la disminución no era proporcional a la dosis.

Pacientes con disfunción hepática o renal

No se ha estudiado la farmacocinética de la tobramicina ni de la dexametasona tras la administración de Tobradex en estas poblaciones de pacientes.

Efecto de la edad en la farmacocinética

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

Pacientes pediátricos

~~Los aminoglucósidos, entre ellos la tobramicina por vía tópica oftálmica, se utilizan con mucha frecuencia 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. No se ha observado que la farmacocinética de la dexametasona en la población pediátrica difiera de la registrada en el adulto tras la administración por vía intravenosa.~~

5.3 Datos sobre toxicidad preclínica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Según los datos de estudios preclínicos convencionales de toxicidad de dosis repetidas por vía tópica oftálmica, de genotoxicidad o de carcinogenia, la exposición a la tobramicina o a la dexametasona tras la administración tópica oftálmica no entraña ningún peligro especial para el ser humano. En los estudios preclínicos de la función reproductora y el desarrollo, solo se observaron efectos de la tobramicina y la dexametasona con exposiciones consideradas lo bastante superiores a las alcanzadas con la máxima dosis oftálmica humana como para que tengan escasa importancia a efectos del uso clínico en tratamientos breves con dosis bajas [1].

6 DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Excipientes**

Tobradex (tobramicina 3 mg/ml - dexametasona 1 mg/ml) Suspensión Oftálmica

~~Cloruro de benzalconio~~

~~Tiloxapol~~

~~Edetato de disodio (edetato disódico)~~

~~Cloruro de sodio~~

~~Hidroxietilcelulosa~~

~~Sulfato de sodio anhidro~~

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

~~Agua purificada~~

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

Tobradex (tobramicina 3 mg/ml - dexametasona 1 mg/g) Ungüento oftálmico

~~Clorobutanol anhidro~~

~~Vaselina líquida~~

~~Vaselina filante~~

De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

~~Hasta 24 meses.~~

Según lo autorizado en el registro sanitario.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONALTOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA**6.4 Precauciones especiales de conservación**

~~Suspensión Oftálmica: Almacenar a no más de 25°C~~

~~Ungüento oftálmico: Almacenar a no más de 25°C~~

Según lo autorizado en el registro sanitario.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

~~Suspensión Oftálmica: Frasco cuentagotas de polietileno de baja densidad de 1 ml a 5 mL~~

~~Ungüento oftálmico: Tubo de aluminio de 3,5 g.~~

Según lo autorizado en el registro sanitario.

Instrucciones de uso y manipulación <y eliminación>

Ninguna especial.

Todo el producto que no se haya utilizado y los materiales de desecho se eliminarán de acuerdo con la normativa local.

VENTA BAJO RECETA MÉDICA RETENIDA EN ESTABLECIMIENTOS TIPO A

Suspensión Oftálmica:

Fabricado por: Novartis Biociencias S.A. Av. N.S da Assuncao, 736 SaoPaulo – SP – Brasil, Industria Brasileira.

Importado por: Novartis Chile S.A, Rosario Norte 615 piso 9, Las Condes, Santiago, Chile

Ungüento Oftálmico:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

TOBRADEX SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Fabricado por: Alcon Couvreur, B-2870 Puurs, Bélgica.

Importado por: Novartis Chile S.A, Rosario Norte 615 piso 9, Las Condes, Santiago, Chile

7 REFERENCIAS

- 1) CCDS Supporting Document: TDOC-0050775 v.2.0. This is the supporting document for the previous CCDS version (TDOC-0050774 v.3.0).

Referencia añadida recientemente, enmienda de la CDS v3.1 del 22 de marzo de 2019

- 2) 2.5 Clinical Overview Labeling Change Rationale for changes to Core Data Sheet (CDS) - Product Information Warnings and Precautions "Neuromuscular disorders". Novartis. Mar-2019

copia fiel a la original

copia fiel a la original