

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

1. Denominación

Nombre: Tobrin-D suspensión oftálmica

Forma farmacéutica: Suspensión oftálmica

Principio activo: Tobramicina 3 mg y Dexametasona 1 mg.

2. Presentación

Cada mL de suspensión oftálmica contiene:

Tobramicina (como Tobramicina sulfato) 3 mg

Dexametasona 1 mg

Excipientes:

De acuerdo con lo aprobado en el registro

3. Datos clínicos

3.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de infecciones superficiales del ojo, causadas por bacterias sensibles. También está indicado en inflamación ocular con infección bacteriana o riesgo de ella, como uveítis anterior crónica, lesión corneal por quemaduras de diversa índole y estados inflamatorios post-quirúrgicos.

3.2. Posología y forma de administración.

Posología

La dosis y la duración del tratamiento las especifica el médico tratante.

La dosis diaria habitual es de 1-2 gotas en el saco conjuntival del ojo afectado (ojos) cada 4-6 horas.

En las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede aumentarse hasta 1-2 gotas cada 2 horas. **La frecuencia de administración disminuirá gradualmente** tras la mejora de los síntomas clínicos. El tratamiento no debe suspenderse 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.

Como medida preventiva, se instilan 1-2 gotas 4 veces al día en el saco conjuntival del ojo a operar, 1-2 días antes de la cirugía. Se puede instilar una gota después de la cirugía y desde el día posterior a la operación en adelante, se deben instilar 1-2 gotas 4 veces al día en el ojo operado hasta 24 días después de la cirugía.

Se requiere monitorización de la presión intraocular.

Población pediátrica

La suspensión oftálmica de Tobramicina + Dexametasona se puede utilizar en niños de 2 años o más en la misma dosis que en adultos. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores de 2 años. No hay datos disponibles.

Modo de administración

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Producto farmacéutico sujeto a prescripción médica. **Administrar únicamente por vía oftálmica.**

Cuando se coadministra con otro producto oftálmico, el intervalo entre las administraciones de los dos medicamentos no debe ser inferior a 10 minutos.

Es importante observar una higiene adecuada al instilar las gotas y evitar tocar la parte superior del vial con el ojo u objetos circundantes.

3.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes de la formulación.
- Herpes simple epitelial de la córnea (queratitis dendrítica), después de la vacunación contra la viruela, en la varicela y otras enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva.
- Infecciones por micobacterias del ojo.
- Infecciones micóticas del ojo.

3.4. Advertencias y precauciones especiales de uso.

La administración tópica de aminoglucósidos puede causar reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. **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.** En caso de que se produzca una reacción de este tipo, se debe interrumpir inmediatamente el uso del medicamento.

El uso prolongado de corticosteroides puede aumentar la presión intraocular (glaucoma), lo que puede causar daño al nervio óptico, defectos en la agudeza visual y los campos visuales, y provocar la aparición de cataratas subcapsulares posteriores.

Alteración visual

Se pueden informar alteraciones visuales con el uso de corticosteroides sistémicos y tópicos. Si un paciente presenta síntomas como visión borrosa u otras alteraciones visuales, se debe considerar la derivación del paciente a un oftalmólogo para la evaluación de las posibles causas que pueden incluir cataratas, glaucoma o enfermedades raras como la coriorretinopatía serosa central (CSCR) que han sido informados después del uso de corticosteroides sistémicos y tópicos.

El uso prolongado de estas gotas para los ojos puede inhibir la respuesta protectora del cuerpo y, por lo tanto, aumentar el riesgo de desarrollar infecciones oculares secundarias. En las inflamaciones supurativas agudas del ojo, los esteroides pueden enmascarar o potenciar la infección existente.

No se recomienda el uso de este producto en infecciones comunes, debido al riesgo de desarrollo de microorganismos resistentes, incluidos hongos. Se debe generar el tratamiento adecuado en caso de sobreinfección.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

El uso de esteroides tópicos en enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o escleral puede provocar perforaciones.

El síndrome de Cushing y/o la supresión suprarrenal asociados con la absorción sistémica de Dexametasona ocular pueden ocurrir después de una terapia intensiva o continua a largo plazo en pacientes predispuestos, incluidos niños y pacientes tratados con inhibidores de CYP3A4 (incluidos Ritonavir y Cobicistat). En estos casos, el tratamiento debe interrumpirse progresivamente.

Población pediátrica

Se recomiendan controles frecuentes de la presión intraocular (PIO). Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos que reciben productos que contienen Dexametasona, porque el riesgo de hipertensión ocular inducida por esteroides puede ser mayor en niños menores de 6 años y la respuesta a los esteroides puede observarse antes que en adultos. En pacientes pediátricos, se debe considerar cuidadosamente la frecuencia y duración del tratamiento y, desde el inicio del tratamiento, se debe monitorear la PIO y se debe evaluar el riesgo de un aumento más temprano y más alto de la PIO inducido por esteroides.

El producto contiene cloruro de benzalconio como excipiente y, por tanto, puede provocar reacciones alérgicas. Es posible la decoloración de lentes de contacto blandos. Durante el tratamiento con Tobramicina + Dexametasona, no se recomienda el uso de lentes de contacto. Se debe informar a los pacientes que no usen lentes de contacto en caso de infección ocular y durante la aplicación del producto.

También es probable que se produzcan reacciones alérgicas a la sal disódica del ácido etilendiaminotetraacético.

La parte superior del frasco no debe tocar ninguna superficie debido a la posible contaminación del contenido.

3.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.

La administración concomitante con agentes anticolinérgicos puede provocar un aumento de la presión intraocular.

Se debe controlar la concentración sérica de aminoglucósidos totales en caso de tratamiento concomitante con aminoglucósidos sistémicos para mantener concentraciones terapéuticas adecuadas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Inhibidores de CYP3A4 (incluidos Ritonavir y Cobicistat), pueden disminuir el aclaramiento de Dexametasona dando como resultado un aumento de los efectos y supresión suprarrenal/síndrome de Cushing. La combinación debe evitarse a menos que el beneficio supere el mayor riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticosteroides, en cuyo caso los pacientes deben ser monitoreados para detectar efectos sistémicos de los corticosteroides.

3.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.

Embarazo

No hay evidencia de efectos nocivos sobre el feto en mujeres embarazadas, pero es preferible evitar el uso de este producto a menos que sea claramente necesario y después de una evaluación cuidadosa de la relación riesgo/beneficio.

Este medicamento no está recomendado durante el embarazo.

Lactancia

La absorción en una administración oftálmica es baja y se considera que el riesgo durante la administración de Tobramicina también es bajo. **Sin embargo, no se puede excluir que existe un riesgo para el niño lactante.** Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la relación riesgo/beneficio.

Fertilidad

Dada la falta de datos, se recomienda interrumpir la aplicación Tobramicina + Dexametasona durante la lactancia debido al riesgo potencial del paso de los principios activos en la leche materna.

3.7. Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas.

Los conductores de vehículos de motor y los operadores de máquinas deben tener especial cuidado inmediatamente después de la aplicación, ya que la agudeza visual puede cambiar temporalmente.

3.8. Efectos secundarios

Las reacciones adversas relacionadas con la acción del medicamento combinado Tobramicina + Dexametasona pueden deberse al ingrediente esteroide (Dexametasona), al ingrediente antibacteriano (Tobramicina) o a la acción de la combinación de ambos.

Las reacciones adversas más comunes asociadas con el uso tópico ocular de Tobramicina son el desarrollo de hipersensibilidad y la aparición de una reacción irritante ocular local, manifestada por picazón, hinchazón de los párpados y enrojecimiento de la conjuntiva.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Los corticosteroides se absorben del líquido intraocular, la córnea, el iris, el cuerpo ciliar y la retina. Los efectos secundarios que pueden deberse al componente esteroide (Dexametasona) son irritación, hiperemia, posible aumento de la presión intraocular, mientras que con el uso continuo puede producirse una opacidad del cristalino y el desarrollo de queratitis superficial.

Tras la aplicación tópica de este medicamento, debe tenerse en cuenta la posibilidad de absorción cutánea y mucosa de Dexametasona y Tobramicina.

En estudios clínicos en 600 pacientes, se administró la combinación de Tobramicina al 0,3% + dexametasona al 0,1% 6 veces al día. No hubo efectos secundarios oculares o sistémicos graves asociados con la combinación en su conjunto o con cualquiera de sus ingredientes. El efecto adverso más comúnmente observado relacionado con el tratamiento fue la irritación ocular (ardor al instilar) (0,8%).

En algunos pacientes con córneas significativamente dañadas, se han notificado muy raramente casos de calcificación corneal con el uso de gotas oftálmicas que contienen fosfato.

Lista de efectos secundarios

Se han notificado las siguientes reacciones adversas en los ensayos clínicos y en la vigilancia post comercialización: frecuentes: $\geq 1 / 100$ a $< 1/10$; poco frecuentes: $\geq 1 / 1.000$ a $\leq 1 / 100$ y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Desórdenes endocrinos

Frecuencia no conocida: síndrome de Cushing *, supresión suprarrenal *.

Trastornos del sistema nervioso

Suspensión en gotas de Tobramicina/Dexametasona:

Poco frecuentes: dolor de cabeza *.

Suspensión en gotas de Dexametasona:

Frecuentes: dolor de cabeza.

Trastornos oculares

Suspensión en gotas de Tobramicina/Dexametasona:

Poco frecuentes: irritación ocular *, dolor ocular *, picazón ocular *, hiperemia ocular *, malestar ocular *, aumento de la presión intraocular *, reacciones alérgicas del ojo, queratitis *, sensación de cuerpo extraño en el ojo, edema conjuntival, visión borrosa *, ojo seco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Solución en gotas de Tobramicina:

Frecuentes: hiperemia del ojo *, dolor ocular *.

Poco frecuentes: picor * del ojo, malestar ocular *, reacciones alérgicas del ojo, edema de los párpados *, conjuntivitis *, enrojecimiento *, aumento del lagrimeo *, queratitis *.

Suspensión en gotas de Dexametasona:

Frecuentes: irritación ocular *, hiperemia ocular *, eritema de los párpados, sensación anormal en el ojo *.

Frecuencia no conocida: visión borrosa.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Suspensión en gotas de Tobramicina/Dexametasona:

Poco frecuentes: rinorrea *, laringoespasma.

Suspensión en gotas de Dexametasona:

Frecuentes: secreción en la nasofaringe.

Investigaciones

Suspensión en gotas de Tobramicina/Dexametasona:

Poco frecuentes: aumento de la presión intraocular.

* Estas reacciones adversas también se observaron con la suspensión en gotas de Tobramicina/Dexametasona en el período posterior a la comercialización.

Al revisar todos los eventos adversos espontáneos posteriores a la comercialización, no hubo cambios en el perfil de seguridad basado en todos los efectos oculares, sistémicos y farmacológicos, característicos de esta clase.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de sospechas de reacciones adversas después de la aprobación de un medicamento es importante. Permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio de un producto medicinal. Los profesionales de la salud deben reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

3.9. Sobredosis

Bajo una estricta observación de las instrucciones de uso, no **son de esperar** una sobredosis y toxicidad con el uso tópico de gotas oftálmicas de Dexametasona/ Tobramicina.

Los síntomas clínicamente manifiestos de sobredosis con gotas oftálmicas de Dexametasona/Tobramicina son similares a los efectos secundarios: enrojecimiento, lagrimeo, hinchazón y picazón de los párpados, queratitis puntiforme.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

En caso de sobredosis, la cantidad excesiva de producto debe eliminarse enjuagando bien con agua limpia.

4. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antiinflamatorios y antibacterianos en combinación; corticosteroides y agentes antibacterianos en combinación, código ATC: S01CA01

Dexametasona

La eficacia de los corticosteroides en el tratamiento de enfermedades inflamatorias del ojo está bien establecida. Los corticosteroides ejercen sus efectos antiinflamatorios al inhibir las moléculas de adhesión de las células endoteliales vasculares, la ciclooxigenasa I o II y la expresión de citocinas. Esto conduce a una expresión reducida de mediadores proinflamatorios y una adhesión limitada de los leucocitos circulantes al endotelio vascular, evitando así su migración al tejido ocular inflamado. La Dexametasona tiene actividad antiinflamatoria con efectos mineralocorticoides relativamente reducidos (en comparación con otros esteroides), lo que la convierte en uno de los agentes antiinflamatorios más potentes.

Tobramicina

La Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido potente de amplio espectro con rápida acción bactericida. Ejerce su efecto principal sobre las células bacterianas mediante la inhibición de la síntesis de polipéptidos en los ribosomas. La Tobramicina es activa contra microorganismos susceptibles.

Para distinguir los microorganismos sensibles (S) de los intermedios e intermedios de los resistentes (R), se han propuesto las siguientes concentraciones inhibitorias mínimas (CIM): S ($\leq 4 \mu\text{g}/\text{mL}$), R ($\geq 8 \mu\text{g}/\text{mL}$). La prevalencia de la resistencia puede variar según la región geográfica y con el tiempo para la cepa de microorganismo específica; Es conveniente que se consulte para obtener detalles sobre los datos de resistencia de la región en cuestión, especialmente en el tratamiento de infecciones graves. Si la resistencia regional está en un nivel tal que el uso del producto para el tratamiento de ciertas infecciones es cuestionable, se debe buscar la opinión de un experto. La información en el texto a continuación proporciona solo una guía aproximada sobre si ciertos tipos de microorganismos son susceptibles a la Tobramicina, incluidos en la composición de Tobramicina + Dexametasona.

Las CIM, que determinan que un aislado bacteriano es sensible o resistente, son útiles para predecir la eficacia clínica de los antibióticos para la administración parenteral. Sin embargo, cuando un determinado antibiótico se administra por vía tópica en concentraciones muy altas en el lugar de la infección, no son aplicables. La mayoría de los aislados, que se han encontrado resistentes con la administración sistémica de antibióticos, pueden tratarse con éxito con aplicaciones tópicas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Los estudios in vitro han demostrado que la Tobramicina es activa contra la mayoría de las cepas de los patógenos oftálmicos y bacterias más comunes de la flora cutánea normal, que se indican en la siguiente tabla:

Categorías	
ESPECIES SENSIBLES Microorganismos aerobios Gram (+) Corynebacterium spp. Staphylococcus aureus Metilina -Sa Staphylococcus epidermidis Metilina -Sa Otros estafilococos coagulasa negativos	
Microorganismos aerobios Gram (-) Acinetobacter spp. Citrobacter spp	
Escherichia coli Enterobacter spp. Haemophilus influenzae	
Klebsiella spp. Moraxella spp. Proteus spp. Pseudomonas aeruginosa	
INTERMEDIO (sensibilidad intermedia in vitro) Microorganismos aerobios Gram (-) Serratia marcescens	
ESPECIES CON RESISTENCIA INTRÍNSECA / INHERENTE Microorganismos aerobios Gram (+) Enterococcus spp. Staphylococcus aureus Metilina – Ra Staphylococcus epidermidis Metilina – Ra Streptococcus pneumoniae Streptococcus spp.	
Microorganismos aerobios Gram (-) Burkholderia cepacia Estenotrofomona maltofila	
Microorganismos anaeróbicos Anaerobios obligados	
Otros Chlamydia spp.	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Mycoplasma spp. Rickettsia spp.	
------------------------------------	--

aSensible a meticilina (S), resistente a meticilina (R)

El fenotipo de resistencia a betalactámicos (meticilina, penicilina) no está relacionado con el fenotipo de resistencia a aminoglucósidos, y ambos no están relacionados con la virulencia fenotípica. Algunas cepas de *S. aureus* (MRSA) resistentes a meticilina (R) son sensibles a la Tobramicina (CIM: $S \leq 4$); y a la inversa, ciertas cepas de las bacterias sensibles a la meticilina (S) de la especie *S. aureus* (MSSA) son resistentes a la Tobramicina (CMI: $S \geq 8$); en algunos países europeos, la resistencia a la meticilina (R) de todas las especies de estafilococos puede alcanzar el 50%.

Otros datos

La resistencia cruzada a los aminoglucósidos (Gentamicina y Tobramicina) se debe a modificaciones enzimáticas específicas: adenil transferasa (ANT) y acetil transferasa (ACC). La resistencia cruzada entre los antibióticos aminoglucósidos varía debido a las diferencias en la especificidad de las enzimas modificadoras individuales. El mecanismo más común de resistencia adquirida a los aminoglucósidos es la inactivación de antibióticos por enzimas modificadoras codificadas por plásmidos y transposones.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del ungüento o gotas de Tobramicina + Dexametasona en niños se ha establecido en varios estudios clínicos, pero solo se dispone de datos limitados. En un estudio clínico de Tobramicina + Dexametasona en suspensión para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana, 29 pacientes pediátricos de 1 a 17 años fueron tratados durante 5 o 7 días con 1 o 2 gotas de Tobramicina + Dexametasona, administrada cada 4 o 6 horas. En este estudio, no se observaron diferencias en el perfil de seguridad entre pacientes adultos y pediátricos.

4.2. Propiedades farmacocinéticas

Tobramicina

Los estudios en animales de experimentación han demostrado que la Tobramicina ocular tópica se absorbe en la córnea. Tras la administración parenteral de Tobramicina en pacientes con función renal normal, la semivida plasmática fue de aproximadamente 2 horas. La Tobramicina se excreta del organismo casi en su totalidad por filtración glomerular y, en menor medida, por biotransformación. Después de la administración tópica de Tobramicina/Dexametasona durante 2 días, las concentraciones plasmáticas de Tobramicina en la mayoría de los pacientes son bajas, por debajo del nivel de cuantificación ($\leq 0,5 \mu\text{g} / \text{mL}$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL TOBRIN-D SUSPENSIÓN OFTÁLMICA

Dexametasona

Después de la administración ocular tópica, la Dexametasona se absorbe, ya que las concentraciones máximas en la córnea y el humor acuoso se alcanzan en 1-2 horas. La vida media plasmática de la Dexametasona es de aproximadamente 3 horas. La Dexametasona se excreta principalmente en forma de metabolitos. Con la administración ocular tópica de Tobramicina /Dexametasona, la exposición sistémica a la Dexametasona es baja. Después de la administración de 1 gota del producto en cada ojo, 4 veces al día durante 2 días consecutivos, las concentraciones plasmáticas máximas de Dexametasona después de la última dosis variaron de 220 a 888 pg/mL (media 555 ± 217 pg/mL).

4.3. Datos preclínicos de seguridad.

La toxicidad sistémica de los ingredientes individuales del producto está bien estudiada. Los efectos preclínicos de la Tobramicina y la Dexametasona se observaron solo a exposiciones suficientemente superiores a la exposición humana máxima, insignificante para el uso clínico.

5. Información farmacéutica

5.1 Incompatibilidades

Las gotas oftálmicas de Dexametasona/Tobramicina no deben mezclarse in vitro con antibióticos de penicilina o cefalosporina, debido a la incompatibilidad fisicoquímica y la pérdida de actividad.

Este medicamento no debe mezclarse con otros, debido a posibles incompatibilidades fisicoquímicas.

5.2 Precauciones en el almacenamiento.

Mantenga este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Almacenar este medicamento a no más de 25°C. Manténgalo en su empaque original.

El período de eficacia después de la primera apertura es 28 días. Eliminar el frasco después de 4 semanas desde la apertura para prevenir cualquier infección y contaminación.

No use este medicamento después de la fecha de caducidad que figura en la caja. La fecha de vencimiento se refiere al último día del mes.

LABORATORIO CHILE S.A.

Santiago –Chile

www.laboratoriochile.cl