



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TOBRAMICINA - DEXAMETASONA

2. VIA DE ADMINISTRACION

OFTALMICA

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Corticoides y antiinfecciosos en combinación.

Código ATC: S01CA01.

3.1. Farmacodinamia

Tobramicina

Es un antibiótico del grupo de los aminoglucósidos con actividad bactericida. Penetra la membrana celular bacteriana y se une de manera irreversible a la subunidad ribosomal 30S. Se cree que dicha unión induce la lectura errónea de la información (codificación) del ARN-mensajero dando lugar a la inserción de aminoácidos incorrectos en la cadena polipeptídica en formación y a la consecuente producción de proteínas anormales que, según sugiere la investigación, se incorporan a la membrana citoplasmática alterando su permeabilidad y favoreciendo con ello la entrada de más moléculas del antibiótico a la célula bacteriana, lo que conduce finalmente a la muerte del microorganismo.

Ha demostrado actividad *in vitro* frente a bacterias Gram (+) y Gram (-) comunes en infecciones oftálmicas, como:

Gram (+): *Staphylococcus spp.*, incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis* (coagulasa positivos y coagulasa negativos) y algunas especies de *Streptococcus*.

Gram (-): *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus aegyptius*, *Proteus spp.* (indol positivas e indol negativas), *Providencia spp.* y *Serratia spp.* *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.

Dexametasona

La dexametasona es un corticosteroide sintético potente y de efecto prolongado que al aplicarse tópicamente a la conjuntiva suprime la respuesta inflamatoria a los agentes químicos, mecánicos e inmunológicos. Aunque no se conoce con precisión su modo de acción, se sabe que los corticoesteroides reducen el edema, la deposición de fibrina, la dilatación capilar y la migración de leucocitos y fagocitos en la respuesta

inflamatoria aguda. Adicionalmente, disminuyen la proliferación capilar y de fibroblastos, la deposición de colágeno y la formación de escaras

Se cree que la acción antiinflamatoria podría implicar la interacción con un receptor intracelular que induce la expresión de una proteína específica (lipocortina 1) inhibidora de la actividad de fosfolipasa A2, enzima que regula la síntesis de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana celular, el cual constituye un precursor de mediadores químicos (leucotrienos y prostaglandinas) de inflamación. Por sumación de efectos, la administración tópica ocular de la combinación resulta adecuada y conveniente cuando el proceso infeccioso se acompaña de un componente inflamatorio importante.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tobramicina

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%. Adicionalmente, la absorción sistémica de tobramicina en humanos después de la administración oftálmica es baja. Sin embargo, después de una dosis única de tobramicina oftálmica al 0,3%, se liberan 527 ± 428 µg/mL de tobramicina en las lágrimas. La concentración en la superficie ocular generalmente supera a la CMI de la mayoría de los aislados resistentes (CMI > 64 µg/mL).

Dexametasona

Luego de su instilación en el saco conjuntival la dexametasona es absorbida a las estructuras oculares, humor acuoso y, posteriormente, a la circulación sistémica. Sin embargo, debido a su baja concentración en las dosis usualmente empleadas, la biodisponibilidad sistémica es mínima y carente de importancia clínica.

Distribución

Tobramicina

El volumen sistémico de distribución en humanos es de 0,26 L/Kg. La proteína plasmática humana unida a tobramicina es baja, menos del 10%.

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

Tobramicina

La tobramicina se excreta rápidamente y en gran parte en la orina vía filtración glomerular, principalmente como fármaco inalterado. Después de la administración



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

Dexametasona

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

Tobramicina

No se ha evaluado la absorción sistémica u ocular con el incremento de las dosis después de administración oftálmica. Por tanto, no se puede determinar la linealidad de la exposición con la dosis oftálmica.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Tobramicina

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

Se ha observado toxicidad renal en ratas y perros y ototoxicidad en gatos, a niveles sistémicos de tobramicina más altos que los alcanzables a la dosis clínica recomendada.

Dexametasona

En los estudios de mutagenicidad la dexametasona resultó positiva en el *ensayo in vitro* de linfocitos humanos y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de ratón. La carcinogenicidad no fue evaluada.

En los estudios de reproducción la administración oftálmica repetida de dosis iguales a las usadas en humanos produjo teratogenicidad (hendidura palatina) en ratones y fetotoxicidad (retardos del desarrollo intrauterino y mortalidad aumentada) en ratas y conejos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de las infecciones asociadas a procesos inflamatorios oculares que respondan a esteroides, producidas por gérmenes susceptibles a tobramicina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos y niños (mayores de 2 años)

Suspensión o solución oftálmica (tobramicina 0,3% - dexametasona 0,1%)

1 o 2 gotas en el ojo afectado cada 4 - 6 horas. Durante las primeras 24 - 48 horas la frecuencia de administración puede ser cada 2 horas.

Ungüento oftálmico (tobramicina 0,3% - dexametasona 0,1%)

1 aplicación en el ojo afectado 3 o 4 veces al día.

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.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal/ hepática

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tobramicina en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de tobramicina y dexametasona tras administración oftálmica, no es necesario un ajuste de dosis.

Edad avanzada (≥ 65 años)

No es necesario el ajuste de la dosis.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

La seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 2 años de edad no ha sido establecida, y no hay datos disponibles.

5.4. Modo de empleo o forma de administración

Suspensión o solución oftálmica

Lavar bien las manos antes de cada aplicación.

Agitar antes de usar para homogenizar la suspensión.

Inclinar la cabeza hacia atrás e instilar la dosis prescrita en el fondo de saco conjuntival del ojo afectado mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Para prevenir la posible absorción del fármaco a través de la mucosa nasal, especialmente en niños, se debe presionar (ocluir) el conducto naso lagrimal con el dedo por 2 a 3 minutos después de la administración.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

No aplicar en exceso, con mayor frecuencia, ni por más o menos tiempo del indicado por el médico.

Ungüento oftálmico

Lavar bien las manos antes de cada aplicación. Presionar suavemente el dispensador hasta liberar una pequeña cantidad del producto (de aproximadamente 1 cm de largo) en el fondo de saco conjuntival, mientras se tira suavemente del párpado inferior hacia abajo y se mira hacia arriba.

Evitar el contacto de la boquilla del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Cerrar el ojo y moverlo en todas direcciones para distribuir el medicamento.

Lavar bien las manos después de cada aplicación.

No aplicar en exceso, con mayor frecuencia, ni por más o menos tiempo del indicado por el médico. Si además de este producto se usan concomitantemente otros medicamentos por vía oftálmica, la aplicación de éstos debe espaciarse al menos 5 minutos. El ungüento deberá administrarse de último.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Relacionadas con Tobramicina

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Reacciones de hipersensibilidad.

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos del sistema nervioso

Poco frecuentes: Cefalea.

Trastornos oculares

Frecuentes: Hiperemia conjuntival, prurito palpebral.

Poco frecuentes: Alteración visual, visión borrosa, dolor ocular, queratitis, abrasión corneal, edema conjuntival, edema palpebral, eritema palpebral, prurito ocular, lagrimeo, ojo seco, secreción ocular, dolor ocular.

Frecuencia no conocida: Irritación ocular, alergia ocular, prurito en el párpado.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: Urticaria, dermatitis, prurito, piel seca, leucodermia, madarosis.

Frecuencia no conocida: Erupción, síndrome de Stevens Johnson, eritema multiforme, erupción.

Relacionadas Con Dexametasona

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Síndrome de Cushing, supresión adrenal.

Trastornos oculares

Muy frecuentes: Aumentos de la presión intraocular (en tratamientos por más de 2 semanas).

Frecuentes: Incomodidad, irritación, ardor, prurito, escozor, visión borrosa.

Poco frecuentes: Retraso en la curación de heridas, infecciones oportunistas, glaucoma.

Muy raras: Conjuntivitis, midriasis, edema facial, ptosis, uveítis, calcificación corneal, queratopatía cristalina, cambios en el grosor de la córnea, edema de la córnea, ulceración.

Relacionadas con la asociación

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacción anafiláctica, hipersensibilidad.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Síndrome de Cushing, supresión adrenal.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Mareo, cefalea.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos oculares

Poco frecuentes: Molestia ocular, irritación ocular, presión intraocular aumentada, dolor ocular, prurito en el ojo.

Raras: Alergia ocular, queratitis, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular.

Frecuencia no conocida: Edema palpebral, midriasis, lagrimeo aumentado, eritema del párpado.

Trastornos gastrointestinales

Rara: Disgeusia.

Frecuencia no conocida: Náuseas, molestia abdominal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme, erupción, edema de cara.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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. 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.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Debido a la presencia de tobramicina la aplicación del producto previo a una toma de muestra o frotis ocular para el cultivo bacteriológico puede dar lugar a resultados alterados o falsos negativos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Dado que existe evidencia clínica de sensibilidad cruzada entre antibióticos aminoglucósidos, antes de iniciar un tratamiento con tobramicina debe investigarse en el paciente la ocurrencia previa de manifestaciones de hipersensibilidad tras la administración sistémica, tópica u oftálmica de otros aminoglucósidos.

En pacientes tratados con tobramicina por vía sistémica se han observado reacciones adversas graves como ototoxicidad y nefrotoxicidad. Aunque tales reacciones no se han descrito con la administración oftálmica, no debe descartarse su posibilidad.

Se debe advertir a los pacientes la importancia de no alterar la dosificación ni interrumpir el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

El uso prolongado de tobramicina oftálmica puede causar sobrecrecimiento de organismos resistentes o no susceptibles, incluyendo hongos patógenos.

El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos, incluida la Dexametasona, puede suprimir la respuesta inmune y, como resultado, aumentar el riesgo de infecciones oculares secundarias (virales, micóticas y bacterianas), exacerbar una infección preexistente y enmascarar sus signos clínicos.

Las infecciones fungoides de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse durante los tratamientos con esteroides de uso oftálmico a largo plazo. El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede provocar catarata subcapsular posterior, aumentos de la presión intraocular, glaucoma, lesión del nervio óptico y alteraciones de la agudeza y del campo visual.

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).

Durante tratamientos prolongados (10 días o más) con dexametasona se debe vigilar periódicamente la presión intraocular del paciente.

En enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea y de la esclerótica el uso de corticosteroides oftálmicos aumenta el riesgo de perforación.

Usar con precaución en pacientes con queratitis o lesiones del epitelio ocular, predisposición al aumento de presión intraocular y formación de cataratas (p.a. diabéticos) y enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea y la esclerótica.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe proceder con cautela cuando se prescriba tobramicina-dexametasona Colirio o Ungüento oftálmico a pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado un trastorno neuromuscular como miastenias graves (miastenia grave) o enfermedad de Parkinson. Los aminoglucósidos pueden agravar la debilidad muscular debido a un posible efecto sobre la función neuromuscular.

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. En estos casos no se debe interrumpir el tratamiento de forma brusca, sino ir reduciendo la dosis gradualmente.

En los pacientes con una úlcera corneal persistente debe sospecharse una micosis. Si aparece una infección fúngica, el tratamiento con corticosteroides debe suspenderse. Los corticosteroides por vía tópica oftálmica pueden enlentecer la cicatrización de las heridas corneales. También los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tópicos enlentecen o demoran la cicatrización. La coadministración por vía tópica de AINE y corticosteroides puede aumentar el riesgo de que surjan problemas de cicatrización.

Se debe advertir a los pacientes que si durante el uso del producto la condición se agrava o aparecen signos de hipersensibilidad local o sistémica se debe interrumpir el tratamiento de inmediato e informar al médico.

La eficacia y seguridad del producto en niños menores de 2 años no ha sido establecida.

8.2. Embarazo

Aunque en los estudios con animales de experimentación no se observaron efectos adversos fetales con la administración sistémica de tobramicina, hubo evidencias de teratogenicidad y fetotoxicidad con la administración oftálmica de dexametasona. En consecuencia, y dado que no existen estudios adecuados que demuestren la seguridad de dichos principios tras su administración oftálmica en mujeres embarazadas, el uso de la combinación durante la gestación debe limitarse a situaciones de estricta necesidad.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Aunque no se conoce si la tobramicina y la dexametasona administrados por vía oftálmica se excretan en la leche materna, la escasa absorción sistémica de ambos hace poco probable que ello, en caso de ocurrir, represente un riesgo para el lactante. Su uso durante la lactancia, no obstante, dependerá de la consideración del balance beneficio/riesgo.

No se administre durante la lactancia a menos que el médico lo indique.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a otros aminoglucósidos.
Queratitis por Herpes simple.
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.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

No se han descrito casos de sobredosificación por la administración tópica ocular de tobramicina y/o dexametasona. La limitada capacidad de contención del saco conjuntival para un producto oftálmico dificulta que ello ocurra.
No cabe esperar que se produzca alguna manifestación local o sistémica distinta a las reportadas con el uso de dosis terapéuticas.

10.2. Tratamiento

Lavar el ojo con abundante agua templada.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oftálmica.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia, a menos que el médico lo indique.

El uso prolongado o indiscriminado de este producto puede ocasionarla aparición de gérmenes resistentes.

Para evitar la contaminación del producto, no toque ni ponga en contacto la punta del dispensador con la zona afectada o con alguna otra superficie u objeto.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita ni interrumpa el tratamiento antes del tiempo previsto, aunque hayan desaparecido los síntomas de la infección.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

AGITE ANTES DE USAR (texto aplicable sólo a la Suspensión oftálmica).

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Junio de 2021