

FICHA TÉCNICA

ADVERTENCIA TRIÁNGULO NEGRO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

TOBEX UNGÜENTO OFTÁLMICO 3 mg/g pomada oftálmica

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 gramo de pomada contiene 3 mg de tobramicina.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Pomada oftálmica.

Pomada blanca o blanquecina.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

TOBEX UNGÜENTO OFTÁLMICO 3 mg/g pomada oftálmica está indicado en adultos, adolescentes y niños de 1 año de edad y mayores para el tratamiento de infecciones bacterianas superficiales del ojo y sus anexos, como conjuntivitis, causadas por bacterias sensibles a tobramicina.

Se deben tener en consideración las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de agentes antibacterianos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Uso en adultos

En infecciones leves o moderadas, aplicar aproximadamente 1 cm de pomada en el ojo(s) afectado(s) dos o tres veces al día. En infecciones graves, aplicar aproximadamente 1 cm de pomada en el ojo(s) afectado(s) cada tres o cuatro horas hasta notar mejoría, aumentando posteriormente el intervalo de aplicaciones hasta completar el período total de tratamiento.

Uso en pacientes de edad avanzada

No es necesario un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Este medicamento se puede utilizar en adolescentes y niños de 1 año de edad y mayores a la misma dosis que en adultos. Los datos actualmente disponibles se describen en la Sección 5.1. No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños menores de 1 año de edad. No se dispone de datos.

Uso en insuficiencia hepática y renal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Los niveles sistémicos de tobramicina tras administración oftálmica son muy bajos.

En caso de tratamiento sistémico concomitante con antibióticos aminoglucósidos, se debe monitorizar la concentración sérica total para tener la seguridad de que se mantienen los niveles terapéuticos apropiados.

Forma de administración

Vía oftálmica.

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

Evite tocar cualquier superficie con la punta del tubo para evitar una posible contaminación del contenido del tubo. Indique a los pacientes que deben mantener el tubo bien cerrado cuando no se utilice.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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 por vía sistémica, se han observado reacciones adversas graves como neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad. Se recomienda tener precaución cuando se utilice Tobrex junto con otros aminoglucósidos sistémicos.

Se debe tener precaución cuando se prescriba Tobrex 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 un posible efecto sobre la función neuromuscular.

Como ocurre con otras preparaciones antibacterianas, el uso prolongado de este medicamento puede producir un sobrecrecimiento de microorganismos no sensibles, incluidos hongos. Si se produce una sobreinfección, debe instaurarse una terapia apropiada.

Lentes de contacto

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han descrito interacciones clínicas relevantes con dosis oftálmicas.

Si la tobramicina oftálmica se utiliza concomitantemente con otros antibióticos aminoglucósidos sistémicos, es necesario vigilar estrechamente su concentración total en suero.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso oftálmico de tobramicina en mujeres embarazadas.

Se espera que la exposición sistémica tras administración oftálmica sea baja. Niveles sanguíneos de tobramicina elevados, muy por encima de los hallados tras la administración oftálmica, se han relacionado con nefrotoxicidad y ototoxicidad.

Después de la administración intravenosa en mujeres embarazadas, la tobramicina atraviesa la barrera placentaria y pasa a la circulación fetal y al líquido amniótico. No se espera que la tobramicina cause ototoxicidad tras la exposición en el útero. Un estudio con aminoglucósidos (tobramicina inclusive) administrados por vía oral y parenteral a mujeres embarazadas no mostró riesgo detectable para el feto.

Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción con dosis consideradas superiores a la máxima humana para este medicamento, lo que indica poca relevancia para su uso clínico. La tobramicina no ha mostrado inducir teratogenicidad en ratas ni conejos (ver sección 5.3).

Este medicamento únicamente se debe utilizar durante el embarazo si el potencial beneficio supera el potencial riesgo para el feto.

Lactancia

La tobramicina se excreta en la leche materna tras administración sistémica. Se desconoce si la tobramicina se excreta en la leche materna tras administración oftálmica. No es probable que después de la administración oftálmica de este medicamento, se pueda detectar una cantidad suficiente de tobramicina en la leche materna o que pueda causar efectos clínicos en el lactante. 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 con este medicamento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se han realizado estudios en humanos para evaluar el efecto de la administración oftálmica de este medicamento sobre la fertilidad.

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 durante la aplicación, 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 hiperemia ocular y molestia ocular, ocurriendo en aproximadamente un 1,4 % y 1,2 % 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.

Sistema de Clasificación por Órganos	Término preferido MedDRA
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Poco frecuentes:</i> hipersensibilidad <i>Frecuencia no conocida:</i> reacción anafiláctica
Trastornos del sistema nervioso	<i>Poco frecuentes:</i> cefalea
Trastornos oculares	<i>Frecuentes:</i> molestia ocular, hiperemia ocular <i>Poco frecuentes:</i> queratitis, abrasión corneal, alteración visual, visión borrosa, eritema del párpado, edema conjuntival, edema palpebral, dolor ocular, ojo seco, secreción ocular, prurito en el ojo, lagrimeo aumentado <i>Frecuencia no conocida:</i> alergia ocular, irritación ocular, prurito en el párpado
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Poco frecuentes:</i> urticaria, dermatitis, madarosis, leucoderma, prurito, piel seca <i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, erupción

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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).

Población pediátrica

La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en adolescentes y en niños de 1 año de edad y mayores se espera que sea similar a la de los adultos (ver sección 5.1).

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

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 tubo.

No se han descrito casos de sobredosis con la administración de tobramicina por vía oftálmica y es improbable que ésta se produzca debido a la limitada capacidad del saco conjuntival y a la prácticamente nula biodisponibilidad sistémica de tobramicina tras su administración ocular. Dado que la absorción oral de tobramicina es baja, la toxicidad producida por la ingestión oral accidental por esta vía es improbable. En este caso las medidas que habría que adoptar serían las debidas a la aparición de efectos de toxicidad digestiva.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos; Antiinfecciosos; Antibióticos; Tobramicina.

Código ATC: S01AA12

Mecanismo de acción

La tobramicina es un antibiótico aminoglucósido bactericida. 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:

- *Enterobacteriaceae* $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Pseudomonas* spp. $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Acinetobacter* spp. $S \leq 4 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$
- *Staphylococcus* spp. $S \leq 1 \text{ mg/l}$, $R > 1 \text{ mg/l}$
- Especies no relacionadas $S \leq 2 \text{ mg/l}$, $R > 4 \text{ mg/l}$

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 - SASM)

Microorganismos Gram negativos aerobios

Acinetobacter calcoaceticus
Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Escherichia coli
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Morganella morganii
Proteus mirabilis
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens

ESPECIES EN LAS CUALES LA RESISTENCIA ADQUIRIDA PUEDE SER UN PROBLEMA

Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus epidermidis (resistente a meticilina – SERM)
Staphylococcus haemolyticus
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

Más de 600 pacientes pediátricos participaron en 10 ensayos clínicos con tobramicina oftálmica para el tratamiento de conjuntivitis bacteriana, blefaritis o blefaroconjuntivitis. La edad de estos pacientes estaba comprendida entre 1 y 18 años. En general, el perfil de seguridad en pacientes pediátricos fue comparable al de los pacientes adultos. No se puede realizar una recomendación de posología en niños menores de 1 año de edad debido a la ausencia de datos.

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%. 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).

Distribución

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%.

Biotransformación

La tobramicina se excreta principalmente en la orina como fármaco inalterado.

Eliminación

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

Linealidad/No linealidad

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.

Uso en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

No se ha estudiado la farmacocinética de la tobramicina oftálmica 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.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

La tobramicina se absorbe muy poco a través del tracto gastrointestinal. Tras la administración parenteral de dosis elevadas de tobramicina se han notificado casos de toxicidad renal en ratas y perros y de ototoxicidad en gatos.

Estudios preclínicos donde se administraron elevadas dosis sistémicas de tobramicina utilizando la vía intraperitoneal (IP) a 30 y 60 mg/kg en ratas durante periodos de mayor organogénesis, pusieron de manifiesto incrementos en la densidad glomerular y la pérdida de área cortical en el riñón en los fetos y las ratas recién nacidas. De forma similar en otros animales de laboratorio, los antibióticos aminoglucósidos se consideran ototóxicos. Un tratamiento sistémico prolongado de tobramicina en gatos vía subcutánea a dosis de 20, 40 y 80 mg/kg/día durante 30 semanas dio como resultado la degeneración dosis-dependiente de los pelos y las estructuras sensoriales de apoyo en el oído. Sin embargo, el oído humano actualmente se percibe como anatómicamente más protegido y, por lo tanto, menos vulnerable a las lesiones inducidas por aminoglucósidos que los modelos animales. Otros estudios realizados en ratas y conejos con tobramicina con dosis parenterales de hasta 100 mg/kg/día (> 400 veces la dosis clínica máxima) no mostraron evidencia de alteración en la fertilidad o daño para el feto.

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. Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos de toxicidad para la reproducción y desarrollo con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Clorobutanol anhidro
Parafina líquida
Vaselina blanca

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Desechar cuatro semanas después de la primera apertura.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Tubo de aluminio.
Cada tubo contiene 3,5 gramos de pomada oftálmica estéril.

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

57.593

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

Abril 1988 / Abril 2011

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Julio 2019

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