República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-3372-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 12 de Abril de 2019

Referencia: EX-2018-35724545-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-35724545-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma DENVER FARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOBRABIOTIC D / TOBRAMICINA - DEXAMETASONA Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTALMICA, TOBRAMICINA 0,3 g% - DEXAMETASONA 0,1 g%; aprobada por Certificado N° 49.466.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TOBRABIOTIC D / TOBRAMICINA - DEXAMETASONA Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTALMICA, TOBRAMICINA 0,3 g% -

DEXAMETASONA 0,1 g%; el nuevo proyecto de rótulos obrante en los documentos: IF-2019-14704458-APN-DERM#ANMAT – IF-2019-14704546-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2019-14704629-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2019-14704881-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 49.466, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3°. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2018-35724545-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.04.12 18:39:23 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Waldo HORACIO BELLOSO
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.04.12 18:39:25 -03:00

ORIGINAL

Proyecto de Rótulos

TOBRABIOTIC® D
TOBRAMICINA 0.3 %
DEXAMETASONA 0.1 %
Suspensión Oftálmica Estéril
"Agitar bien antes de utilizar"

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

.**Presentación:** frasco gotero con 5 ml.

.**Fórmula:**
100 ml de TOBRABIOTIC® D contienen:
Tobramicina 0,30 g, Dexametasona 0,10 g
Excipientes: c.s.

.**Posología e indicaciones:** ver prospecto interno.

.**Condiciones de conservación y almacenamiento:**
Conservar entre 10ºC y 30ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 49.466

Lote nº: .....
Vencimiento: .....

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Nota: el mismo texto acompañará la presentación conteniendo 10 ml.

DENVER FARMA S.A
Dr Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra Mabel Rossi
co-Director Técnico

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-14704458-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-35724545- DENVER FARMA - Rótulo frasco 5 ml

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:27:26 -03'00'

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:27:27 -03'00'

ORIGINAL

Proyecto de Rótulos

TOBRABIOTIC® D
TOBRAMICINA 0.3 %
DEXAMETASONA 0.1 %
Suspensión Oftálmica Estéril
"Agitar bien antes de utilizar"

Industria Argentina Venta Bajo Receta

.**Presentación:** Estuche conteniendo 20 frascos goteros.

.**Fórmula:**
100 ml de TOBRABIOTIC® D contienen:
Tobramicina 0,30 g, Dexametasona 0,10 g
Excipientes: c.s.

.**Posología e indicaciones:** ver prospecto interno.

.**Condiciones de conservación y almacenamiento:**
Conservar entre 10ºC y 30ºC.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
"PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE".

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 49.466

Lote nº: .....
Vencimiento: .....

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Nota: el mismo texto acompañará la presentación conteniendo 72 frascos goteros.

DENVER FARMA S.A
Dr Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra Mabel Rossi
co-Director Técnico

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-14704546-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-35724545- DENVER FARMA - Rótulo frasco 20 ml

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:27:42 -03'00'

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:27:42 -03'00'

DENVER FARMA

ORIGINAL

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

TOBRABIOTIC® D
TOBRAMICINA 0.3 % - DEXAMETASONA 0.1 %
Suspensión Oftálmica
"Agitar antes de utilizar"

Industria Argentina | Venta Bajo Receta

COMPOSICIÓN
Cada 100 ml de suspensión oftálmica TOBRABIOTIC® D contiene:
Tobramicina 0.30 g, Dexametasona 0.10 g
Excipientes: Sulfato de sodio anhidro, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Cloruro de benzalconio, Edetato cálcico disódico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua para inyectable c.s.

ACCION TERAPEUTICA
Antiinflamatorio, Antiinfeccioso.
Código ATC: S01C A01

INDICACIONES
- TOBRABIOTIC® D está indicado para la prevención y tratamiento de la inflamación y la prevención de la infección asociadas con la cirugía de cataratas, en adultos y en niños a partir de los 2 años de edad.
- TOBRABIOTIC® D está indicado para tratar condiciones inflamatorias oculares que responden a los corticosteroides, y en las que existe una infección bacteriana o un riesgo de infección ocular bacteriana en la que esté indicada la tobramicina.
- Los esteroides tópicos oculares están indicados en condiciones inflamatorias de los párpados y la conjuntiva bulbar, la córnea y el segmento anterior del globo ocular, que se presenten en el contexto de una conjuntivitis infecciosa y en las que es aceptado el uso de corticosteroides para disminuir el edema y la inflamación. También está indicado en uveítis crónica anterior y en heridas de la córnea debidas a quemaduras químicas, por radiación o térmicas, o por penetración de cuerpos extraños.
- El uso combinado de un corticoide con una droga anti-infecciosa está indicado cuando el riesgo de una infección ocular superficial es elevado, o cuando existe un elevado número de bacterias en la superficie ocular.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS
Propiedades Farmacodinámicas
Mecanismo de acción
Los corticosteroides tópicos son efectivos en condiciones inflamatorias agudas de la conjuntiva, esclerótica, córnea, párpados, iris y segmento anterior del globo, así como en condiciones oculares alérgicas. Los corticosteroides actúan en diferentes aspectos del proceso inflamatorio incluyendo la inhibición del edema, la migración de leucocitos, así como la proliferación capilar y fibroblástica, entre otros.
La Dexametasona es un corticoide más potente y más soluble que la hidrocortisona o la prednisolona, para la terapia tópica. Los corticoides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes y pueden retrasar o retardar la cicatrización. Dado que los corticoides pueden inhibir el mecanismo de defensa del cuerpo contra la infección, un medicamento antimicrobiano concomitante puede ser usado cuando esta inhibición es considerada clínicamente significativa.
La Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido bactericida, potente, de amplio espectro y rapidez de acción. Actúa principalmente sobre las células bacterianas por inhibición de la síntesis y unión de los polipéptidos en el ribosoma.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

IF-2018-14704629-APN-DERM#ANMAT

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información listada a continuación proporciona solamente una orientación aproximada sobre la susceptibilidad a la Tobramicina. Se enumeran las especies bacterianas que fueron recuperadas de infecciones externas del ojo tales como las observadas en conjuntivitis.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo. Para especies seleccionadas, la información local sobre resistencia es deseable, particularmente al tratar infecciones severas.

Especies generalmente sensibles
Microorganismos Aerobicos Gram-positivos:
Bacillus megaterium
Bacillus pumilus
Corynebacterium macginleyi
Corynebacterium pseudodiphtheriticum
Kocuria kristinae
Staphylococcus epidermidis (coagulasa positiva y negativa)
Staphylococcus aureus (methicillina susceptible – MSSA)
Staphylococcus haemolyticus (methicillina susceptible - MSSH)
Microorganismos Aerobicos Gram-negativos:
Acinetobacter calcoaceticus
Acinetobacter junii
Acinetobacter ursingii
Citrobacter koseri
Enterobacter aerogenes
Escherichia coli
H. aegyptius
Haemophilus influenzae
Klebsiella oxytoca
Klebsiella pneumoniae
Moraxella catarrhalis
Moraxella oslonensis
Moraxella lacunata
Morganella morganii
Algunas especies de Neisseria
Proteus mirabilis
La mayoría de las cepas Proteus vulgaris
Pseudomonas aeruginosa
Serratia liquifaciens
Especies con las que pueden presentarse problemas de resistencia adquirida
Acinetobacter baumanii
Bacillus cereus
Bacillus thuringiensis
Kocuria rhizophila
Staphylococcus aureus (resistente a meticilina – MRSA)
Staphylococcus haemolyticus (resistente a meticilina – MRSA)
Otros Staphylococcus, coagulase negativos spp.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Serratia marcescens
Microorganismos con resistencia intrínseca
Microorganismos Aerobicos Gram-positivo:
Enterococcus faecalis
Streptococcus mitis
Streptococcus pneumoniae
Streptococcus pyogenes
Streptococcus sanguis
Chryseobacterium indologenes
Microorganismos Aerobicos Gram-negativo:
Haemophilus influenzae
Stenotrophomonas maltophilia
Bacteria Anaeróbica
Propionibacterium acnes

Estudios sobre susceptibilidad bacteriana demuestran que, en algunos casos, microorganismos resistentes a gentamicina retienen susceptibilidad a Tobramicina.
No se ha establecido la relación farmacocinética/farmacodinámica (PK/PD) específica para la asociación Tobramicina-Dexametasona. En estudios experimentales la Dexametasona demostró una farmacocinética independiente de la dosis.
Estudios in vitro e in vivo publicados, mostraron que la Tobramicina ejerce un efecto post antibiótico prolongado, que efectivamente suprime el crecimiento bacteriano a pesar de las concentraciones bajas de suero.
En estudios de administración sistémica de Tobramicina se reportaron concentraciones máximas más elevadas con regímenes de dosificación única al día comparados con regímenes de múltiple dosificación diaria. Sin embargo, el peso de la evidencia corriente sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es igualmente eficaz que la dosificación múltiple diaria. La Tobramicina exhibe una eliminación antimicrobiana dependiente de la concentración y mayor eficacia con crecientes niveles de antibiótico por encima de la concentración mínima bactericida (MIC).

Población geriátrica

En general no se observaron diferencias clínicas de seguridad o eficacia, entre las poblaciones de ancianos y otros adultos.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de la suspensión oftálmica de Dexametasona – Tobramicina en niños fue establecida por experiencia clínica, pero los datos disponibles son limitados.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La Tobramicina es escasamente absorbida a través de la córnea y la conjuntiva cuando es administrada por vía tópica ocular. Luego de la administración tópica de Tobramicina 0.3% se alcanza a las 2 horas una concentración pico de 3 ug/mL en el humor acuoso seguida de una rápida reducción en dicha concentración.
Sin embargo, a los 2 minutos de la dosificación ocular la concentración de tobramicina en las lágrimas en general excede la MIC de los patógenos aislados más resistentes (MICs > 64 ug/ml).
Las concentraciones pico de Dexametasona en humor acuoso, después de la administración tópica ocular, se alcanzan aproximadamente a las 2 horas, con un valor medio de 32 ng/mL.
La absorción sistémica de Tobramicina después de la administración tópica ocular fue escasa con concentraciones en plasma en general por debajo del límite de cuantificación. Se observaron concentraciones en plasma de Dexametasona, pero eran muy bajas, con todos los valores inferiores a 1 ng/mL, después de la administración tópica ocular.
La biodisponibilidad de Dexametasona oral varió del 70 al 80% en individuos normales y pacientes.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Biotransformación

La Tobramicina no se metaboliza mientras que la Dexametasona es principalmente metabolizada a 6P-hidroxidexametasona junto con el metabolito menor, 6P-hidroxi-20-dihidrodexametasona.

Eliminación

La Tobramicina es excretada rápida y extensivamente en la orina por filtración glomerular, y primariamente como la droga, sin modificar. La eliminación sistémica de Tobramicina fue de 1,43 ± 0.34 mL/min/kg para pacientes con un peso normal, tras la administración intravenosa y su eliminación sistémica se reduce proporcionalmente a la función renal. La vida media para Tobramicina es de aproximadamente 2 horas.

Tras la administración sistémica, la eliminación de Dexametasona es de 0.125 L/hr/kg con 2,6% de la dosis recuperada como droga no modificada, mientras el 70% de la dosis es recuperada como metabolitos. La vida media reportada es de 3 a 4 horas, pero se observó que ésta es ligeramente más prolongada en hombres.

Uso en pediatría

Los aminoglucosidos, incluyendo la Tobramicina ocular tópica, han sido comúnmente usados en niños, y neonatos para tratar infecciones severas Gram-negativas. La farmacología clínica de Tobramicina en niños fue descripta después de la administración sistémica. La farmacocinética de la Dexametasona en pediatría parece no diferir de los adultos tras la dosificación intravenosa.

Datos pre-clínicos de seguridad

Datos pre-clínicos no revelaron un peligro especial para los humanos por la exposición ocular tópica a Tobramicina, en base a estudios convencionales de toxicidad ocular tópica de dosis repetida, en estudios de genotoxicidad o carcinotoxicidad.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo ancianos

Dosis habitual: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival cada 4 a 6 horas. Durante las 24 a 48 horas iniciales, la dosis puede ser incrementada a 1 ó 2 gotas cada 2 horas. La frecuencia debe disminuirse gradualmente teniendo en cuenta el mejoramiento de los signos clínicos. No debe descontinuarse la terapia prematuramente.

En enfermedad severa: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival cada hora hasta que esté controlada la inflamación, y gradualmente reducir la frecuencia a 1 ó 2 gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días.

En cirugía de catarata: la dosis es de 1 gota 4 veces al día, desde el día de la cirugía y durante 24 días como máximo. El tratamiento puede iniciarse el día antes de la cirugía con 1 gota 4 veces al día, continuando con 1 gota 4 veces al día durante 23 días como máximo. De ser necesario, la frecuencia puede incrementarse hasta 1 gota cada 2 horas para los primeros 2 días de tratamiento. Se recomienda realizar un monitoreo rutinario de la presión intraocular.

Uso en niños

Se puede usar TOBRABIOTIC® D en niños de 2 años de edad y mayores en la misma dosis que en los adultos.

La seguridad y eficacia en niños menores de 2 años no fueron establecidas.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática y renal

TOBRABIOTIC® D no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de Tobramicina y Dexametasona después de la administración tópica de este producto, el ajuste de dosis no se considera necesario.

Modo de administración

SOLO PARA USO OCULAR.

Agitar bien el frasco antes de usar.

Para evitar contaminación de la punta del cuentagotas y de la suspensión, hay que tomar cuidado de no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con la punta del gotero.

Se recomienda cerrar suavemente el párpado y ocluir el punto nasolagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y favorecer la reducción de los efectos colaterales sistémicos.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

En el caso de una terapia concomitante con otros productos oftálmicos tópicos, éstos deberán administrarse con 10 minutos de diferencia. Las pomadas oftálmicas deben aplicarse en último lugar.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado en:
- hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún otro componente del medicamento,
- queratoconjuntivitis herpética,
- vaccinea, varicela y otras enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva,
- infecciones oculares micobacterianas,
- enfermedades por hongos de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Algunos pacientes pueden presentar hipersensibilidad a los aminoglucósidos tópicos. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales hasta reacciones generalizadas, como eritema, prurito, urticaria, enrojecimiento de la piel, anafilaxis reacciones anafilácticas o reacciones bullosas. Si se produce una reacción de hipersensibilidad durante el uso del medicamento, debe discontinuarse su uso.
- Puede producirse hipersensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos, y debe considerarse la posibilidad de que los pacientes que se vuelven sensibles a Tobramicina tópica puedan también ser sensibles a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.
- Reacciones adversas serias, incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad, se produjeron en pacientes que recibían terapia de aminoglucósidos sistémicos. Se recomienda precaución en el uso concomitante.
- El uso prolongado de esteroides puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño del nervio óptico, defectos en la agudeza visual y el campo de visión con posterior formación de catarata sub-capsular. En pacientes que reciben terapia prolongada de corticosteroide oftálmico, la presión intraocular debe verificarse en forma rutinaria y frecuente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticoesteroides puede ser mayor en niños y puede producirse más temprano que en adultos.
- El síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociada con absorción sistémica de Dexametasona oftálmica puede ocurrir tras una terapia intensiva o prolongada en pacientes con predisposición, incluso niños y pacientes tratados con ritonavir. En estos casos el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino que debe hacerse de manera progresiva.
- Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y promover la instalación de infecciones bacterianas, virales, por hongos o parasitarias, y enmascarar los signos clínicos de infección.
- Se debería considerar la posibilidad de infecciones fúngicas en pacientes con ulceración corneal persistente. De producirse, se deberá discontinuar la terapia con corticosteroides.
- El uso prolongado de antibióticos, como Tobramicina, puede resultar en un sobrecrecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De producirse sobreinfección, deberá iniciarse una terapia apropiada.
- Los corticosteroides tópicos oftálmicos pueden retardar la curación de la lesión corneal. Los AINES tópicos son también conocidos por retardar o retrasar la cicatrización. El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede retrasar la cicatrización.
- En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, se sabe que existe el riesgo de perforaciones corneales con el uso de corticosteroides tópicos.
- El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular. TOBRABIOTIC® D contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación del ojo y es conocido por decolorar las lentes de contacto blandas. Evitar el uso con lentes de contacto blandas. En el caso de que se les permita a los pacientes el uso de lentes de contacto, hay que indicarles que deben remover las lentes de contacto antes del uso de este medicamento y esperar al menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

INTERACCION CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCION

AINES: el uso concomitante de esteroides tópicos y AINES tópicos pueden incrementar la dificultad de la curación de la córnea.

Ritonavir: en pacientes tratados con ritonavir, las concentraciones de Dexametasona en plasma pueden incrementarse.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la Tobramicina en la fertilidad humana o animal. Los datos clínicos para evaluar el efecto de la Dexametasona sobre la fertilidad son limitados.

Embarazo

No hay datos o hay una limitada cantidad de datos sobre el uso ocular tópico de Tobramicina y Dexametasona en mujeres embarazadas. Tobramicina atraviesa la placenta tras una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. El uso prolongado o repetido de corticoide durante el embarazo ha sido asociado con un riesgo incrementado de retraso del crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que recibieron corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados en relación a signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva después de la administración sistémica de Tobramicina y Dexametasona. Estos se observaron en exposiciones consideradas excesivas en cuanto a la dosificación máxima en humanos para el uso maternal del producto. No se ha demostrado que la Tobramicina induzca teratogenicidad en ratas o conejos. La administración ocular de Dexametasona 0.1% resultó en anomalías fetales en conejos.

Debido a la ausencia de datos controlados, TOBRABIOTIC® D no debe ser utilizado durante el embarazo.

Lactancia

La Tobramicina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica. No existen datos disponibles sobre el paso de Dexametasona a la leche humana. Se desconoce si la Tobramicina y Dexametasona son excretadas en la leche humana después de la administración ocular tópica. Es improbable que la Tobramicina y la Dexametasona sean detectables en la leche humana. Dado que no puede excluirse la exposición en el lactante, es necesario que se tome una decisión sobre si se discontinúa el amamantamiento y si se discontinúa/abstiene de la terapia, considerando el beneficio del amamantamiento para el bebé y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas

La visión temporalmente borrosa u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir vehículos o usar máquinas. Si la visión borrosa se produce tras la instilación, el paciente necesita esperar que se aclare la visión antes de conducir vehículos o usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), no frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) muy raros (<1/10.000) y desconocido (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo – frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

Clasificación de Órgano- Sistema	Reacciones Adversas
Trastornos del ojo	*Poco común:* aumento de la presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, incomodidad ocular, irritación ocular. Rara: queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hipermia ocular.
Trastornos gastrointestinales	*Rara:* disgeusia

Reacciones adversas adicionales identificadas en post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación de Órgano- Sistema	Reacciones Adversas

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, cefalea
Trastornos del ojo	Edema palpebral, eritema palpebral, midriasis, lagrimeo incrementado
Trastornos gastrointestinales	Náusea, incomodidad abdominal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara prurito.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:
- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar
-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

SOBREDOSIS
Debido a las características de este producto, no se espera ningún efecto tóxico con una sobredosis ocular, o en la ingesta accidental del contenido de un frasco del producto.
Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247
Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

MODO DE CONSERVACION
Conservar a una temperatura entre 10ºC y 30ºC.

PRESENTACIONES
Estuche conteniendo envases de 5 y 10 ml de suspensión oftálmica en presentaciones individuales y por 20 y 72 unidades, siendo estas dos últimas para uso exclusivo de hospitales.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 49.466

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Julio de 2018
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-14704629-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-35724545- DENVER FARMA - Prospectos

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:27:56 -03'00'

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:27:57 -03'00'

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TOBRABIOTIC® D
TOBRAMICINA 0.3 % - DEXAMETASONA 0.1 %
Suspensión Oftálmica
"Agitar antes de utilizar"

Industria Argentina — Venta Bajo Receta

Lea detenidamente toda la información incluida en este prospecto, antes de empezar a tomar este medicamento.
- Conserve este prospecto ya que es posible que desee volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos o si sufre un efecto adverso no mencionado en este prospecto, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento sólo puede ser dispensado con receta médica

¿Qué contiene Tobrabiotic® D?
Cada 100 ml de suspensión oftálmica TOBRABIOTIC® D contiene:
Tobramicina 0.30 g, Dexametasona 0.10 g
Excipientes: Sulfato de sodio anhidro, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Cloruro de benzalconio, Edetato cálcico disódico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua para inyectable c.s.

¿Qué es Tobrabiotic® D y para qué se usa?
TOBRABIOTIC® D contiene Dexametasona, un corticoide, y Tobramicina, un antibiótico que es activo contra un rango amplio de bacterias que pueden afectar los ojos.
TOBRABIOTIC® D se usa para prevenir y tratar la inflamación y las posibles infecciones de los ojos luego de la cirugía de catarata en adultos y niños mayores de 2 años.
TOBRABIOTIC D también está indicado para tratar condiciones inflamatorias oculares que responden a los corticosteroides, y en las que existe una infección bacteriana o un riesgo de infección ocular bacteriana en la que esté indicada la Tobramicina, como por ejemplo en la conjuntivitis bacteriana.
También puede usarse en casos de inflamación de la parte anterior del ojo (uveítis) y en heridas de la córnea producidas por quemaduras químicas, por radiación, térmicas, o por penetración de cuerpos extraños.

Qué necesita saber antes de usar Tobrabiotic® D
No use Tobrabiotic® D
Está contraindicado en:
- hipersensibilidad a las sustancias activas o a algún otro componente del medicamento,
- queratoconjuntivitis herpética,
- vaccinea, varicela y otras enfermedades virales de la córnea y la conjuntiva,
- infecciones oculares micobacterianas,
- enfermedades por hongos de las estructuras oculares o infecciones parasitarias no tratadas del ojo.

Si presenta alguna de las situaciones mencionadas anteriormente, deberá consultar con su médico antes de usar Tobrabiotic D.

Advertencias y precauciones
- Los corticoides pueden favorecer el adelgazamiento y posiblemente la perforación de los tejidos del ojo. Infórmele a su médico si presenta alguna enfermedad que produce

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Bio. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

- adelgazamiento de los tejidos del ojo, como artritis reumatoidea, distrofia de Fuchs o después de trasplante de córnea. También se sabe que los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) retardan o enlentecen la cicatrización.
- Si experimenta reacciones alérgicas tales como picazón de los párpados, hinchazón o enrojecimiento de los ojos con Tobrabiotic® D, interrumpa el uso y consulte con su médico. Esta sensibilidad alérgica puede producirse con otros antibióticos tópicos o sistémicos del tipo de los aminoglucosidos.
- Si sus síntomas empeoran o retornan repentinamente, deberá consultar con su médico. Usted puede ser susceptible a infecciones en los ojos con el uso de este medicamento.
- Si es diabético, consulte con su médico. En los pacientes diabéticos se ve incrementado el riesgo de un aumento de la presión intraocular y/o formación de cataratas debido a los corticoides. Si está utilizando otro antibiótico junto con Tobrabiotic® D, incluyendo antibióticos por vía oral, consulte con su médico.
- Si ha está usando Tobrabiotic® D por tiempo prolongado, puede ser más susceptible a sufrir infecciones en los ojos, presentar un aumento de la presión intraocular o desarrollar cataratas. Puede aún seguir usando Tobrabiotic® D pero primero consúltelo con su médico.
- La presión intraocular debe ser chequeada frecuentemente, especialmente en niños menores de 6 años que están recibiendo Dexametasona, droga que contiene este medicamento.
- No se debe usar Tobrabiotic® D en niños menores de 2 años, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Otros medicamentos y Tobrabiotic® D

Si está tomando o ha tomado algún medicamento recientemente, incluido los medicamentos sin prescripción, informe a su médico o farmacéutico.

Informe a su médico si está usando AINEs tópicos en el ojo. El uso concomitante de esteroides tópicos y AINEs tópicos en el ojo puede incrementar los problemas de cicatrización de la córnea.

Si está usando gotas oftálmicas o pomadas oftálmicas, espere 10 minutos entre la aplicación de cada uno. Las pomadas oftálmicas deben ser aplicadas en último término.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o cree que puede estarlo, o si está amamantando a su bebé, consulte con su médico antes de usar Tobrabiotic® D. No se recomienda el uso de Tobrabiotic D durante el embarazo y la lactancia.

Conduciendo y manejando máquinas

Si después de aplicarse Tobrabiotic® D su visión es borrosa, no debería conducir o manejar máquinas hasta que su visión esté clara.

Información importante si usted usa lentes de contacto

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

El cloruro de benzalconio se usa como conservante en Tobrabiotic® D, y puede causar irritación ocular y decolorar sus lentes de contacto blandas.

Si usa lentes de contacto, deberá sacárselas antes de aplicarse Tobrabiotic® D y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocárselas nuevamente.

Cómo usar Tobrabiotic® D.

Siempre use Tobrabiotic® D como le ha indicado su médico, si tiene alguna duda, consulte con su médico o farmacéutico.

Dosis habitual: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival cada 4 a 6 horas. Durante las 24 a 48 horas iniciales, la dosis puede ser incrementada a 1 ó 2 gotas cada 2 horas. La frecuencia debe disminuirse gradualmente teniendo en cuenta el mejoramiento de los signos clínicos. No debe descontinuarse la terapia prematuramente.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

En enfermedad severa: Aplicar 1 ó 2 gotas en el saco conjuntival cada hora hasta que esté controlada la inflamación, y gradualmente reducir la frecuencia a 1 ó 2 gotas cada 4 horas durante 5 a 8 días.

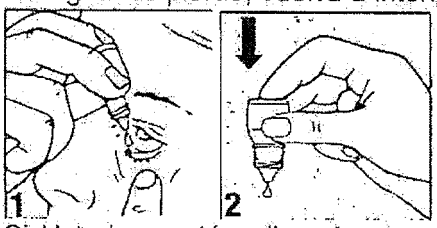
En cirugía de catarata: la dosis es de 1 gota 4 veces al día, desde el día de la cirugía y durante 24 días como máximo. El tratamiento puede iniciarse el día antes de la cirugía con 1 gota 4 veces al día, continuando con 1 gota 4 veces al día durante 23 días como máximo. De ser necesario, la frecuencia puede incrementarse hasta 1 gota cada 2 horas en los primeros 2 días de tratamiento.

Tobrabiotic® D puede ser usado en niños a partir de los 2 años, en la misma dosis que en los adultos.

Cómo aplicar Tobrabiotic® D.

1. Lavarse las manos antes de comenzar.
2. **Agite bien el frasco antes de usarlo.** Destape el frasco y tenga cuidado de no tocar nada con la punta del gotero porque podría contaminar el contenido del frasco.
3. Sostenga el frasco boca abajo con una mano. Realice la aplicación frente a un espejo.
4. Con la otra mano, separe hacia abajo el parpado inferior del ojo afectado y dirija la mirada hacia arriba, inclinando la cabeza hacia atrás.
5. Coloque la punta del gotero cerca del ojo, pero sin tocarlo y presione suavemente la base del frasco para que las gotas caigan en el espacio entre el ojo y el párpado. No toque sus ojos, los párpados o áreas cercanas con el gotero, ya que puede contaminarlo.
6. Cierre suavemente los ojos y manténgalos cerrados durante 2 ó 3 minutos.
7. Repita los pasos 4, 5 y 6 para el otro ojo, si es necesario.
8. Cierre bien el frasco después de haberlo utilizado.

Si la gota se pierde, vuelva a intentarlo.



Si Usted se está aplicando otras gotas para los ojos, espere al menos 10 minutos después de aplicarse Tobrabiotic® D para aplicarse las otras gotas. Si su médico le indicó también una pomada oftálmica, debe aplicarse todas las gotas oftálmicas antes de colocarse la pomada oftálmica.

Si olvidó aplicarse Tobrabiotic® D

Si olvidó aplicarse Tobrabiotic® D cuando correspondía, aplíquese una gota en cuanto lo recuerde y continúe con su régimen habitual de tratamiento. Sin embargo, si es casi la hora de aplicación de la próxima dosis, omita aplicársela y continúe con el horario de dosis habitual. No se aplique una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si Usted se aplicó más Tobrabiotic® D del que debiera:

Si se aplicó más Tobrabiotic® D del que debiera, enjuáguese los ojos con agua tibia.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse a los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/4962-2247

Hospital A. Posadas (011) 4658-7777/4654-6648.

Efectos Adversos

Las siguientes reacciones adversas fueron reportadas durante estudios clínicos, y se clasifican de acuerdo a la siguiente convención: Muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), no frecuentes (≥ 1/1.000 a <1/100), raros (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) muy raros (<1/10.000) y desconocido (no se puede estimar con los datos disponibles). Dentro de cada grupo – frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Mabel Rossi
Co-Director Técnico

Clasificación de Órgano- Sistema	Reacciones Adversas
Trastornos del ojo	*Poco común:* aumento de la presión intraocular, dolor ocular, prurito ocular, incomodidad ocular, irritación ocular. Rara: queratitis, alergia ocular, visión borrosa, ojo seco, hipermia ocular.
Trastornos gastrointestinales	*Rara:* disgeusia

Reacciones adversas adicionales identificadas en post-comercialización. La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación de Órgano- Sistema	Reacciones Adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, cefalea
Trastornos del ojo	Edema palpebral, eritema palpebral, midriasis, lagrimeo incrementado
Trastornos gastrointestinales	Náusea, incomodidad abdominal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara prurito.

***Si Tobrabiotic® D se usa por más de 24 días, puede causar infección y retraso en la cicatrización de las* heridas.**

Notificación de los efectos adversos:

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede:

- comunicarse al 4756-5436 o por correo electrónico a través de la Página Web de Denver Farma: www.denverfarma.com.ar

-llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Como almacenar Tobrabiotic® D

Conservar a una temperatura entre 10ºC y 30ºC.

PRESENTACIONES

Estuche conteniendo envase de 5 y 10 ml de suspensión oftálmica en presentaciones individuales y por 20 y 72 unidades, siendo estas dos últimas para uso exclusivo de hospitales.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº 49.466

DENVER FARMA S.A.
Natalio Querido 2285
(B1605CYC) Munro, Provincia de Buenos Aires.
Elaborado en su planta de Manufactura Centro Industrial Garín.
Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Enero 2019
Disposición ANMAT Nº:

DENVER FARMA S.A
Dr. Esteban Rossi
Presidente

DENVER FARMA S.A
Dra. Marta Rossi
Co-Director Técnico

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-14704881-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 12 de Marzo de 2019

Referencia: EX-2018-35724545- DENVER FARMA - Inf. pacientes

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:28:39 -03'00'

E/E Maria Carolina Gollan
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.03.12 13:28:42 -03'00'