



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-16936290-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-16936290-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 SOFT / TOBRAMICINA - LOTEPRDNOL ETABONATO, Forma Farmacéutica y Concentración SUSPENSIÓN OFTÁLMICA / TOBRAMICINA 0,3g / 100 ml - LOTEPRDNOL ETABONATO 0,5g / 100 ml; aprobada por Certificado N° 54.099.

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 1º. – Autorízase a la firma DENVER FARMA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TOBRABIOTIC SOFT / TOBRAMICINA - LOTE PREDNOL ETABONATO, Forma Farmacéutica y Concentración SUSPENSIÓN OFTÁLMICA / TOBRAMICINA 0,3g / 100 ml - LOTE PREDNOL ETABONATO 0,5g / 100 ml; los nuevos proyectos de rótulos obrantes en los documentos IF-2022-76228794-APN-DERM#ANMAT e IF-2022-76228401-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-76228982-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-76229182-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.099, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - 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-2022-16936290-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2022.08.10 13:39:19 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.10 13:39:28 -03:00

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

TOBRABIOTIC® SOFT
LOTEPREDNOL ETABONATO 0,5 %
TOBRAMICINA 0,3 %
Suspensión Oftálmica Estéril
“Agítese bien antes de usar”

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

Lea detenidamente toda la información incluida en este prospecto, antes de empezar a usar este medicamento.

- Conserve este prospecto ya que puede necesitar 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® SOFT

Cada 100 ml de TOBRABIOTIC® SOFT suspensión oftálmica estéril contiene:

Loteprednol Etabonato 0,5 g; Tobramicina 0,3 g.

Excipientes: Sulfato de sodio anhidro, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Cloruro de Benzalconio, Edetato cálcico disódico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua para inyectables c.s.

Contenido de la información para el paciente:

- 1. Qué es TOBRABIOTIC® SOFT y para qué se utiliza**
- 2. Qué necesita saber antes de utilizar TOBRABIOTIC® SOFT**
- 3. Cómo usar TOBRABIOTIC® SOFT**
- 4. Posibles efectos adversos**
- 5. Conservación de TOBRABIOTIC® SOFT**
- 6. Contenido del envase**

1. Qué es TOBRABIOTIC® SOFT y para qué se utiliza

TOBRABIOTIC® SOFT suspensión oftálmica, es una combinación de Etabonato de Loteprednol, un corticosteroide, y Tobramicina, un agente antibacteriano perteneciente a la familia de los aminoglucósidos, Esta combinación de un antibiótico y un corticosteroide está indicada para el tratamiento de afecciones oculares inflamatorias que tienen una infección bacteriana o un riesgo de infección bacteriana asociada.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto, se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Tobramicina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales



DENVER FARMA

como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina”.

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

2. Qué necesita saber antes de comenzar a usar TOBRABIOTIC® SOFT

No use TOBRABIOTIC® SOFT:

- Si es alérgico a Tobramicina o algún otro antibiótico aminoglucósido, a corticosteroides o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento. Si sospecha que podría ser alérgico, consulte a su médico.
- Está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y de la conjuntiva, incluyendo queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela; también en infecciones oculares por micobacterias y en afecciones micóticas de las estructuras oculares. Si usted tiene una infección en los ojos causada por hongos, por virus o por micobacterias no debe utilizar este producto.

Tenga especial cuidado con TOBRABIOTIC® SOFT

Antes de empezar a usar TOBRABIOTIC® SOFT, consulte con su médico:

- Si usted presenta afecciones tales como diabetes, aumento de presión ocular (glaucoma), obstrucción del canal de drenaje ocular, hipersecreción, o alguna otra enfermedad que produzca problemas en la presión intraocular.
- Si usted tiene cataratas, o si usted necesita realizar alguna cirugía para las cataratas. El uso de corticosteroides oftálmicos puede retardar la cicatrización.
- Si usted cursa o presenta infecciones recurrentes en los ojos causadas por virus, bacterias u hongos.
- Si usted tiene alguna reacción alérgica severa en el ojo o los párpados (rash cutáneo, enrojecimiento o picazón en el ojo).

Advertencias y precauciones

- El uso prolongado de corticoides puede favorecer el adelgazamiento y posiblemente la perforación de los tejidos del ojo. Infórmele a su médico si presenta alguna enfermedad que produce 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.
- El uso de corticosteroides durante un período prolongado puede provocar aumento de la presión ocular (glaucoma) y problemas de visión. Si usa TOBRABIOTIC® SOFT durante 10 días o más su médico puede controlar la presión en sus ojos.
- El uso de corticosteroides puede provocar la formación de cataratas.
- El uso de corticosteroides puede aumentar la posibilidad o la gravedad de una infección en el ojo o puede ocultar una infección ocular. Si sus síntomas oculares no mejoran después de 2 días de usar TOBRABIOTIC® SOFT comuníquese con su médico.
- Si experimenta reacciones alérgicas tales como picazón de los párpados, hinchazón o enrojecimiento de los ojos con TOBRABIOTIC® SOFT, interrumpa el uso y consulte con su médico. Esta sensibilidad alérgica puede producirse con otros antibióticos tópicos o sistémicos del tipo de los aminoglucósidos.
- 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® SOFT, incluyendo antibióticos por vía oral, consulte con su médico



DENVER FARMA

- Así como otras preparaciones antibióticas, el uso prolongado puede producir el desarrollo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos.
- Puede producirse sensibilidad cruzada a otros antibióticos aminoglucósidos. Si desarrolla alguna reacción alérgica con este producto, debe discontinuar el uso y consultar a su médico.

Uso con otros medicamentos

Informe su médico o farmacéutico si está tomando o ha estado tomando recientemente otros medicamentos, incluyendo medicamentos de venta libre como vitaminas o productos herbarios. También informe si se encuentra en tratamiento con antibióticos. Tobramicina puede producir sensibilidad cruzada con otros antibióticos.

Embarazo y Lactancia

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

El empleo de TOBRABIOTIC® SOFT durante el embarazo debe ser considerado cuando se considere indispensable y cuando el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto. Solo utilice TOBRABIOTIC® SOFT si su médico se lo indica. Es el médico quien evaluará los beneficios y riesgo de utilizar esta medicación durante el embarazo.

Si está amamantando, pida consejo a su médico, farmacéutico o profesional sanitario que la atiende antes de usar este producto. Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna junto con la necesidad clínica del uso de TOBRABIOTIC SOFT por la madre, así como cualquier posible efecto adverso de este medicamento sobre el bebé que está amamantando.

Conducción y uso de máquinas

TOBRABIOTIC® SOFT puede producir picazón, malestar ocular, o visión borrosa, afectando su capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Espere a que su visión sea clara, antes de conducir o usar máquinas.

Información importante sobre alguno de los componentes de TOBRABIOTIC® SOFT

Contiene cloruro de benzalconio como conservante, el cloruro de benzalconio puede ser absorbido por lentes de contacto y puede cambiar el color de las lentes de contacto. Debe quitarse los lentes de contacto antes de usar este medicamento y vuelva a colocarlos 15 minutos después. El cloruro de benzalconio también puede causar irritación, especialmente si tiene los ojos secos o trastornos de la córnea (la capa transparente en la parte frontal del ojo). Si siente una sensación ocular anormal, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento, hable con su médico.

Se ha informado que el cloruro de benzalconio causa irritación en los ojos, síntomas de ojos secos y puede afectar la película lagrimal y la superficie corneal. Deberían usarse con precaución en pacientes con ojo seco y en pacientes donde la córnea puede estar comprometida. Los pacientes deben ser monitoreados en caso de uso prolongado. Se debe tener mayor precaución en niños que adultos debido a que los ojos en los niños muestran una reacción más fuerte para un determinado estímulo que el ojo adulto.

3. Cómo usar TOBRABIOTIC® SOFT

Siga exactamente las instrucciones de administración del medicamento dadas por su médico o farmacéutico. En el caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada es de 1 a 2 gotas de TOBRABIOTIC® SOFT en el saco conjuntival del ojo afectado cada 4 a 6 horas. Durante las primeras 24 a 48 horas, la posología puede ser incrementada a una gota cada 1 a 2 horas. La frecuencia de aplicación deberá reducirse gradualmente a medida que mejoren los signos clínicos. No debe interrumpirse el tratamiento antes de lo indicado por el profesional. Se debe evitar el contacto del pico gotero con cualquier otra superficie, lo que podría contaminar la suspensión.

Si apareciera dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.

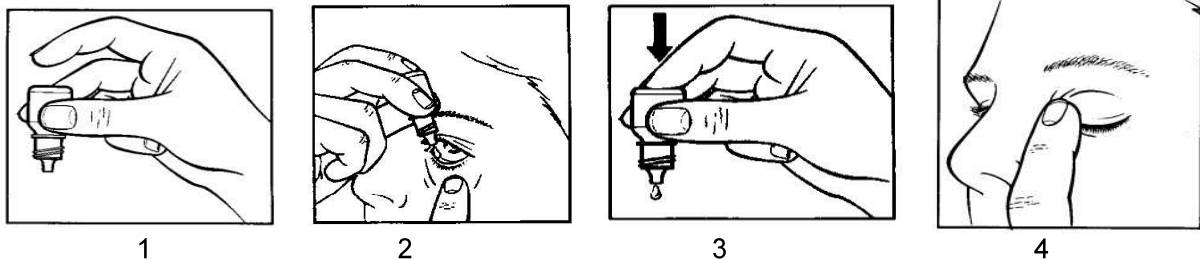
Instrucciones de uso



DENVER FARMA

Sea cuidadoso de no tocar con la punta del frasco el ojo o cualquier otra superficie. Las soluciones y suspensiones oculares si se manipulan inadecuadamente pueden contaminarse con bacterias comunes y provocar infecciones en los ojos. Si desarrolla alguna otra condición en los ojos, mientras está usando estas gotas, consulte inmediatamente con su médico.

Para un buen funcionamiento del sistema respete las operaciones siguientes antes de proceder a la primera instilación:



1. Lávese las manos.
 2. Tome el frasco. Agítelo bien ya que se trata de una suspensión.
 3. Después de abrir el frasco por primera vez, debe retirar el anillo de plástico del precinto.
 4. Sostenga el frasco, boca abajo, entre los dedos (figura 1).
 5. Inclíne la cabeza hacia atrás. Separe suavemente el párpado del ojo con un dedo hasta que se forme una bolsa entre el párpado y su ojo, en la que deberá caer la gota (figura 2).
 6. Acerque la punta del frasco al ojo. Puede serle útil estar frente a un espejo.
 7. No toque el ojo o el párpado, zonas próximas ni otras superficies con el cuentagotas. El colirio podría contaminarse.
 8. Apriete suavemente la base del frasco con el dedo índice para que caiga una gota cada vez (figura 3).
 9. Después de utilizar este colirio, presione con el dedo el borde del ojo junto a la nariz durante 2 minutos (figura 4). Esto ayuda a evitar que este medicamento pase al resto del cuerpo.
 10. Si se aplica gotas en ambos ojos, repita todos los pasos anteriores con el otro ojo.
 11. Cierre bien el frasco inmediatamente después de utilizar el producto.
- *Si una gota cae fuera del ojo, inténtelo de nuevo.

Si se olvidó de usar TOBRABIOTIC® SOFT

No use una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si requiere interrumpir el tratamiento con TOBRABIOTIC® SOFT

Su médico le indicará la forma segura de hacerlo. No suspenda el tratamiento antes, ya que cesaría su efecto beneficioso.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

Si usa más TOBRABIOTIC® SOFT del que debiera:

Si ha utilizado más TOBRABIOTIC® SOFT de lo que debe, consulte inmediatamente a su médico o farmacéutico.

No se han informado casos de sobredosificación con esta asociación.

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.

4. Posibles efectos adversos



DENVER FARMA

Al igual que todos los medicamentos, TOBRABIOTIC® SOFT puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas lo sufran. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Los efectos adversos mayormente observados, fueron: Inyección conjuntival (es una condición común que se refiere a la inflamación y dilatación de los vasos sanguíneos del ojo que irrigan la conjuntiva), intolerancia a la luz (fotofobia) acompañada de visión disminuida (queratitis punctata superficial), aumento de presión intraocular, sensación de quemazón, picazón y ardor en los ojos al colocarse las gotas. En menor medida se observaron desórdenes de la visión, secreción ocular, lagrimeo, fotofobia, picazón enrojecimiento de los ojos por inflamación corneal, malestar ocular y como reacción adversa no ocular se observó dolor de cabeza.

Las reacciones adversas más frecuentes a los esteroides aplicados en forma tópica oftálmica incluyeron ~~son~~: aumento de la presión intraocular; posiblemente asociada al daño del nervio óptico, defectos de agudeza y campo visual, formación de cataratas subcapsular posterior, retraso en la cicatrización e infección secundaria por microorganismos (incluido herpes simple), hipersensibilidad localizada incluyendo picazón e hinchazón de los párpados y eritema conjuntival.

Las reacciones adversas más frecuentes a la Tobramicina aplicada en forma tópica oftálmica incluyeron: alergia (reacciones hipersensibilidad) y toxicidad ocular localizada (incluyendo picazón e hinchazón de los párpados y eritema conjuntival (exceso de vasos sanguíneos producen que la conjuntiva se vea roja en vez de tener su color blanquecino).

Se han desarrollado infecciones secundarias tras el uso combinado de agentes esteroides y antibióticos. Las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente proclives a desarrollarse en coincidencia con el uso prolongado de agentes esteroides locales.

-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

5. Conservación de TOBRABIOTIC® SOFT

Conservar a temperatura entre 15° y 30°C. No congelar

“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”

6. Contenido del envase

Presentaciones de TOBRABIOTIC® SOFT:

Envase conteniendo 1 frasco por 2,5 ml, 5 ml y 10 ml.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54.099

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi –Farmacéutico

Fecha de la última revisión: Febrero 2022



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



TOMBAZZI Jose Luis
CUIL 20112172824



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-16936290 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.25 12:52:57 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.25 12:52:57 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO
TOBRABIOTIC® SOFT
LOTEPREDNOL ETABONATO 0,5 %
TOBRAMICINA 0,3 %
Suspensión Oftálmica Estéril
“Agítese bien antes de usar”**

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

FORMULA

Cada 100 ml de TOBRABIOTIC® SOFT suspensión oftálmica estéril contiene:

Loteprednol Etabonato 0.5 g; Tobramicina 0.3 g.

Excipientes: Sulfato de sodio anhidro, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Cloruro de Benzalconio, Edetato cálcico disódico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua para inyectables c.s.

ACCION TERAPEUTICA

Antiinflamatorio y antiinfeccioso oftálmico.

Código ATC: SO1C

INDICACIONES

TOBRABIOTIC® SOFT es una combinación de Etabonato de Loteprednol, un corticosteroide, y Tobramicina, un antibacteriano aminoglucósido, indicado para afecciones oculares inflamatorias sensibles a los esteroides para las cuales está indicado un corticosteroide y donde existe una infección ocular bacteriana superficial o riesgo de infección ocular bacteriana. Los corticosteroides oftálmicos están indicados para el tratamiento de las afecciones inflamatorias de párpados y conjuntiva bulbar, córnea y segmento anterior del globo ocular como conjuntivitis alérgica, acné, rosácea, queratitis punctata superficial, queratitis por herpes zoster, iritis, ciclitis y en aquellos casos de conjuntivitis infecciosa en la cual para reducir el edema y la inflamación, se justifique el riesgo propio del uso de corticosteroides TOBRABIOTIC® SOFT, también está indicado para el tratamiento de la uveítis anterior crónica y de las heridas corneales provocadas por agentes químicos, radiación o quemaduras, o por la penetración de cuerpos extraños.

El uso combinado con un agente antiinfeccioso está indicado en aquellos casos donde existe un alto riesgo de infección en la superficie ocular.

El agente antiinfeccioso Tobramicina, utilizado en TOBRABIOTIC® SOFT, es efectivo contra los siguientes microorganismos patógenos: Staphylococcus, incluyendo S. aureus y S. epidermidis (coagulasa-positivos y coagulasa-negativos), incluyendo las cepas resistentes a la penicilina. Streptococcus, incluyendo algunas especies del grupo A-beta-hemolíticos, algunas especies no hemolíticas, y Streptococcus pneumoniae.

Pseudomonas aeruginosa, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Enterobacter aerogenes, Proteus mirabilis, Morganella morgani, numerosas cepas de Proteus vulgaris, Haemophilus influenzae y H. aegyptius, Moraxella lacunata, Acinetobacter calcoaceticus y algunas especies de Neisseria.

La sensibilidad de los gérmenes a los antibióticos es un aspecto dinámico y puede sufrir variaciones dependiendo del tipo de microorganismo, del sitio de inicio de la infección (hospitalaria o de la comunidad) y del patrón de usos y costumbres del fármaco analizado.

Por lo tanto se recomienda verificar los perfiles de sensibilidad local y las recomendaciones nacionales e internacionales actualizadas de tratamiento antimicrobiano antes de prescribir Tobramicina.

El análisis de sensibilidad más pertinente es el provisto por el laboratorio institucional de bacteriología ya que refleja con mayor certeza la situación epidemiológica del lugar en el que se realiza la prescripción; o bien, como alternativa, análisis locales, regionales o nacionales, tales como los obtenidos a través de la “Red Nacional de Vigilancia de la Resistencia a los Antimicrobianos WHONET Argentina”.

(Red WHONET: <http://antimicrobianos.com.ar/category/resistencia/whonet/#>)



DENVER FARMA

Las recomendaciones de tratamiento antimicrobiano son habitualmente generadas por los Servicios de Infectología, los Comités de Control de Infecciones institucionales o Sociedades Científicas reconocidas.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES

Acción Farmacológica:

Los corticosteroides suprimen la respuesta inflamatoria de una variedad de agentes causales y probablemente retardan la cicatrización. Inhiben el edema, el depósito de fibrina, la dilatación capilar, la migración de leucocitos, la proliferación capilar, la proliferación de fibroblastos, el depósito de colágeno y la formación de cicatrices, asociados con la inflamación.

No se conoce el exacto mecanismo de acción de los corticosteroides utilizados a nivel oftálmico. Sin embargo, se cree que podrían actuar induciendo las proteínas inhibidoras de la fosfolipasa A₂, llamadas lipocortinas. Estas proteínas podrían controlar la biosíntesis de potentes mediadores de la inflamación, como las prostaglandinas y los leucotrienos, al inhibir la liberación de su precursor común, el ácido araquínódico. El ácido araquínódico es liberado por la fosfolipasa A₂ de la membrana de los fosfolípidos.

Los corticosteroides pueden producir aumento de la presión intraocular.

El Etabonato de Loteprednol es estructuralmente similar a otros corticosteroides, con excepción de la falta del grupo cetona en la posición número 20. Es altamente liposoluble, lo que facilita su penetración en las células. El Etabonato de Loteprednol se sintetiza a través de modificaciones estructurales de componentes relacionados con la prednisolona, por lo cual es predecible su transformación a un metabolito inactivo.

Basados en los estudios preclínicos de metabolización in-vivo e in-vitro, el Loteprednol Etabonato sufre un extenso metabolismo a metabolitos inactivos del ácido carboxílico.

La suspensión contiene Tobramicina, componente antibiótico que actúa sobre los organismos susceptibles. Estudios in-vitro han demostrado que la Tobramicina es efectiva contra los siguientes microorganismos susceptibles: *Staphylococcus* incluyendo *S. aureus* y *S. epidermidis* (coagulasa-positivos y coagulasa-negativos), incluyendo las cepas resistentes a la penicilina. *Streptococcus*, incluyendo algunas especies del grupo A-beta-hemolíticos, algunas especies no hemolíticas, y *Streptococcus pneumoniae*.

Pseudomonas aeruginosa, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Proteus mirabilis*, *Morganella morgani*, numerosas cepas de *Proteus vulgaris*, *Haemophilus influenzae* y *H. aegyptius*, *Moraxella lacunata*, *Acinetobacter calcoaceticus* y algunas especies de *Neisseria*.

Farmacocinética:

Los resultados obtenidos de un estudio de biodisponibilidad en pacientes sanos, establecieron que los niveles plasmáticos de Loteprednol Etabonato y su metabolito primario inactivo, estuvieron debajo del límite de cuantificación (1 ng/ml), en todos los tiempos de muestreo. Los resultados se obtuvieron después de la administración ocular de una gota de Loteprednol etabonato al 0,5 % en cada ojo, 8 veces por día durante 2 días o 4 veces por día durante 42 días. Este estudio sugiere que se produce una absorción sistémica limitada (< 1 ng/ml) con Loteprednol Etabonato 0,5 %.

POSOLOGIA/ DOSIFICACION – MODO DE ADMINISTRACION

Agitar bien la suspensión antes de instilar.

La dosis recomendada es de 1 a 2 gotas de TOBRABIOTIC® SOFT en el saco conjuntival del ojo afectado cada 4 a 6 horas. Durante las primeras 24 a 48 horas, la posología puede ser incrementada a una gota cada 1 a 2 horas. La frecuencia de aplicación deberá reducirse gradualmente a medida que mejoren los signos clínicos. No debe interrumpirse el tratamiento antes de lo indicado por el profesional. La prescripción inicial no podrá ser superior a 20 ml. En caso de continuar el tratamiento más allá de la primera prescripción, se deberán realizar nuevos estudios.

El producto es envasado en condiciones estériles. Se debe informar a los pacientes que deben evitar el contacto del pico gotero con cualquier otra superficie, lo que podría contaminar la suspensión.

Si apareciera dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.



DENVER FARMA

Así como otras preparaciones oftálmicas que contienen cloruro de benzalconio, los pacientes no deben utilizar lentes de contacto blandas, durante la administración de TOBRABIOTIC® SOFT.

CONTRAINDICACIONES

TOBRABIOTIC® SOFT, como otras drogas oftálmicas que combinan corticosteroides con agentes antiinfecciosos, está contraindicado en la mayoría de las enfermedades virales de la córnea y de la conjuntiva, incluyendo queratitis epitelial por herpes simple (queratitis dendrítica), vaccinia, varicela; también en infecciones oculares por micobacterias y en afecciones micóticas de las estructuras oculares. TOBRABIOTIC® SOFT también está contraindicado en personas con hipersensibilidad conocida o sospechada a alguno de los componentes de la fórmula o a otros corticosteroides.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES.

General: Para uso oftálmico solamente.

Aumento de la presión intraocular (PIO): El uso prolongado de corticosteroides puede provocar glaucoma con daño al nervio óptico, defectos en la agudeza visual y campos de visión. Si este producto se usa durante 10 días o más, la PIO debe ser monitoreada.

Cataratas: el uso de corticosteroides puede provocar la formación de cataratas subcapsulares posteriores.

Cicatrización retardada: El uso de esteroides después de la cirugía de cataratas puede retrasar la curación y aumentar la incidencia de formación de ampollas. En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o la esclerótica, perforaciones se sabe que ocurren con el uso de esteroides tópicos. La prescripción inicial y la renovación de la prescripción del medicamento debe ser hecha por un médico sólo después de haber examinado al paciente con la ayuda de un aumento como biomicroscopía con lámpara de hendidura y, en su caso, tinción con fluoresceína.

Infecciones bacterianas: el uso prolongado de corticosteroides puede suprimir la respuesta del huésped y, por lo tanto, aumentar el riesgo de infección ocular secundaria. En condiciones purulentas agudas, los esteroides pueden enmascarar una infección o incrementar la infección existente. Si los signos y síntomas no mejoran después de 2 días, el paciente debe ser reevaluado.

Infecciones virales: el empleo de un corticosteroide en el tratamiento de pacientes con antecedentes del herpes simple requiere mucha precaución. El uso de esteroides oculares puede prolongar el curso y puede exacerbar la gravedad de muchas infecciones virales del ojo (incluido el herpes simple).

Infecciones fúngicas: Las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente propensas a desarrollarse al mismo tiempo que la aplicación de esteroides locales a largo plazo. La invasión de hongos debe ser considerada en cualquier ulceración corneal persistente cuando se ha usado o está en uso un esteroide. Se deberá realizar un cultivo fúngico cuando se considere apropiado.

Así como otras preparaciones antibióticas, el uso prolongado puede producir el desarrollo de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si se produce una superinfección, se deberá iniciar la terapia correspondiente.

Puede producirse sensibilidad cruzada a otros antibióticos aminoglucósidos. Si se desarrolla hipersensibilidad con este producto, discontinuar el uso e iniciar la terapia correspondiente.

El producto es envasado en condiciones estériles. Se debe informar a los pacientes que deben evitar el contacto del pico gotero con cualquier otra superficie, lo que podría contaminar la suspensión.

Si aparece dolor, enrojecimiento, comezón o la inflamación se agrava, se deberá consultar al médico.

Información para el paciente:

Así como con otras preparaciones oftálmicas que contienen cloruro de benzalconio como conservante, el cloruro de benzalconio puede ser absorbido por lentes de contacto y puede cambiar el color de las lentes de contacto. Debe quitarse los lentes de contacto antes de usar este medicamento y vuelva a colocarlos 15 minutos después. El cloruro de benzalconio también puede causar irritación, especialmente si tiene los ojos secos o trastornos de la córnea (la capa



transparente en la parte frontal del ojo). Si siente una sensación ocular anormal, escozor o dolor en el ojo después de usar este medicamento, hable con su médico.

Carcinogénesis, Mutagénesis, Trastornos en la fertilidad: No se han realizado estudios a largo plazo en animales, para evaluar el potencial carcinogénico de Tobramicina o Etabonato de Loteprednol.

Etabonato de Loteprednol no resultó genotóxico en el test de Ames, ensayo de linfoma murino TK y test de aberración cromosómica en linfocitos humanos, realizados in-vitro; o en el test del micronúcleo murino realizado in-vivo.

El tratamiento oral de ratas machos y hembras con dosis hasta 50 mg/Kg/día y 25 mg/Kg/ día de Etabonato de Loteprednol (500 y 250 veces la dosis clínica máxima, respectivamente) antes y durante la fase de copulación, no modificó la fertilidad en ambos sexos.

No se observaron trastornos en la fertilidad en los estudios realizados con Tobramicina subcutánea en ratas, con dosis hasta 100 mg/Kg/día (1.700 veces la dosis clínica diaria máxima).

Embarazo:

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

El empleo de TOBRABIOTIC® SOFT durante el embarazo debe realizarse cuando se considere indispensable y cuando el beneficio esperado justifique el riesgo potencial para el feto.

El Etabonato de Loteprednol produjo teratogenicidad a dosis clínicamente relevantes en conejos y ratas cuando se administró por vía oral durante el embarazo. El Etabonato de Loteprednol produjo malformaciones cuando se administró por vía oral a conejas preñadas en dosis $\geq 0,54$ veces la dosis oftálmica recomendada en humanos (RHOD) y a ratas preñadas en dosis ≥ 13 veces la RHOD. En ratas preñadas que recibieron dosis orales de Etabonato de Loteprednol durante el período equivalente al último trimestre del embarazo hasta la lactancia en humanos, la supervivencia de las crías se redujo a dosis $\geq 1,3$ veces la RHOD. Se observó toxicidad materna en ratas a dosis ≥ 135 veces la RHOD, y se estableció un nivel sin efectos adversos observados (NOAEL) materno en 13 veces la RHOD.

Se observaron abortos en conejas preñadas a las que se administró Tobramicina mediante inyección subcutánea a 180 veces la RHOD. La Tobramicina no afectó el desarrollo fetal cuando se administró por inyección subcutánea a ratas preñadas en dosis 450 veces la RHOD.

Lactancia: Se desconoce si la administración tópica oftálmica de corticosteroides puede producir una absorción sistémica suficiente como para detectar la sustancia en la leche materna. Los esteroides administrados por vías sistémicas son detectados en la leche materna y pueden suprimir el crecimiento, interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos indeseables en el lactante.

Se deben considerar los beneficios de la lactancia materna, junto con la necesidad clínica del uso de TOBRABIOTIC SOFT por la madre y cualquier posible efecto adverso de este medicamento sobre el bebé amamantado.

Empleo en pediatría: La seguridad y efectividad de esta asociación no han sido establecidas en niños.

Empleo en geriatría: No se han observado diferencias en la seguridad y eficacia entre los pacientes más grandes y los más jóvenes.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas producidas por las drogas que combinan un corticoesteroide y un agente antiinfeccioso pueden deberse al componente esteroide, al componente antiinfeccioso, o a su combinación.

En un estudio donde se comparó esta asociación con placebo, las reacciones adversas oculares observadas en más del 10 % de los pacientes incluyeron inyección conjuntival (el 20 % aproximadamente) y queratitis punctata superficial (el 15 % aproximadamente). La incidencia de aumento de la presión intraocular fue del 10 % entre los pacientes tratados con la asociación y del 4 % entre los tratados con placebo. El 9 % de los pacientes tratados con la asociación reportaron sensación de quemazón y picazón tras la instilación.

Las reacciones adversas oculares informadas en menos del 4 % incluyen desórdenes de la visión, secreción, picazón, desórdenes lagrimales, fotofobia, depósitos corneales, malestar ocular y palpebral, y otros desórdenes no especificados.



DENVER FARMA

Con respecto a la incidencia de reacciones adversas no oculares, aproximadamente el 14 % de los pacientes reportó cefaleas. Otras reacciones adversas no oculares tuvieron una incidencia inferior al 5 %.

Las reacciones relacionadas con el uso tópico oftálmico de esteroides incluyen aumento de la presión intraocular posiblemente asociada con daño del nervio óptico, defectos de la agudeza y campo visual, formación de catarata subcapsular posterior; retraso en la cicatrización e infección ocular secundaria por microorganismos incluido herpes simple, y perforación del globo ocular cuando exista un adelgazamiento de la córnea o de la esclera.

Las reacciones adversas más frecuentes a la Tobramicina aplicada en forma tópica oftálmica son la hipersensibilidad y la toxicidad ocular localizada incluyendo picazón e hinchazón de los párpados y eritema conjuntival. Estas reacciones ocurrieron en menos del 4 % de los pacientes. Reacciones similares pueden ocurrir con el uso tópico de otros antibióticos aminoglucósidos. No han sido reportadas otras reacciones adversas; sin embargo, si se administra Tobramicina tópica ocular concomitantemente con antibióticos aminoglucósidos sistémicos debería tomarse la precaución de controlar la concentración sérica total.

Infecciones secundarias: Se han desarrollado infecciones secundarias tras el uso combinado de agentes esteroides y antibióticos. Las infecciones fúngicas de la córnea son particularmente proclives a desarrollarse en coincidencia con el uso prolongado de agentes esteroides locales. Se debe tener en cuenta la posibilidad de infección fúngica ante cualquier ulceración corneal persistente cuando se ha utilizado algún esteroide.

Pueden producirse infecciones oculares secundarias de tipo bacterianas tras la supresión de la respuesta inmunitaria del huésped.

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

SOBREDOSIFICACION

No se han informado casos de sobredosificación con esta asociación.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez, Tel: (011) 4962-6666/2247.

Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas, Tel: (011) 4654-6648/4658-7777 y 0800-333-0160.

PRESENTACIONES

Frasco gotero con 2,5 ml, 5 ml y 10 ml de suspensión oftálmica estéril.

CONDICIONES DE CONSERVACION

Conservar preferentemente entre 15° y 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.099

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico

Revisión: Febrero 2022



TOMBAZZI Jose Luis
CUIL 20112172824



ROSSI Mabel Teresa
CUIL 27108892558



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-16936290 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.25 12:52:40 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.25 12:52:41 -03:00



DENVER FARMA

9.-Proyecto de Rótulos y Etiquetas

TOBRABIOTIC® SOFT
LOTEPREDNOL ETABONATO 0,5 %
TOBRAMICINA 0,3 %
Suspensión Oftálmica Estéril
“Agítese bien antes de usar”

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

PRESENTACION:

Frasco gotero con 2,5 ml de suspensión oftálmica.

FORMULA:

Cada 100 ml de TOBRABIOTIC® SOFT suspensión oftálmica estéril contiene:

Loteprednol Etabonato 0.5 g, Tobramicina 0.3 g.

Excipientes: Sulfato de sodio anhidro, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Cloruro de Benzalconio, Edetato cálcico disódico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua para inyectables c.s.

POSOLOGIA E INDICACIONES: Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar preferentemente entre 15° y 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 54.099

LOTE N°:

Vto:

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico

NOTA: El mismo texto acompañará las presentaciones conteniendo 5 ml y 10 ml.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-16936290 ROT

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.25 12:51:49 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.25 12:51:50 -03:00



DENVER FARMA

9. Proyecto de Rótulos y Etiquetas

TOBRABIOTIC® SOFT
LOTEPREDNOL ETABONATO 0,5 %
TOBRAMICINA 0,3 %
Suspensión Oftálmica Estéril
“Agítese bien antes de usar”

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

PRESENTACION: Caja hospitalaria conteniendo 30 frascos gotero con 2,5 ml, 5 ml ó 10 ml de la suspensión oftálmica.

FORMULA:

Cada 100 ml de TOBRABIOTIC® SOFT suspensión oftálmica estéril contiene:

Loteprednol Etabonato 0.5 g, Tobramicina 0.3 g.

Excipientes: Sulfato de sodio anhidro, Polisorbato 20, Cloruro de sodio, Cloruro de Benzalconio, Edetato cálcico disódico, Hidroxipropilmetilcelulosa, Agua para inyectables c.s.

POSOLOGIA E INDICACIONES: Ver Prospecto Interno.

CONDICIONES DE CONSERVACION:

Conservar preferentemente entre 15° y 30°C. No congelar.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

“PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVAMENTE”.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 54.099.

LOTE N°:

Vto:

DENVER FARMA S.A.

Mozart S/N, Centro Industrial Garín, Escobar, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: José Luis Tombazzi - Farmacéutico



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-16936290 ROT UHE

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.07.25 12:52:22 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.07.25 12:52:22 -03:00