



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62090553-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2021-62090553-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma NOVARTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada TOBREX / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA ESTERIL, TOBRAMICINA 3 mg/ml; aprobado por Certificado N° 37.287.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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° 1.490/92 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 NOVARTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada TOBREX / TOBRAMICINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION OFTALMICA

ESTERIL, TOBRAMICINA 3 mg/ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2021-75781628-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2021-75781779-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.287, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2021-62090553-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2021.09.10 21:57:58 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.09.10 21:58:00 -03:00

**TOBREX®**

**TOBRAMICINA**

Solución Oftálmica Estéril

Venta bajo receta

Industria Belga

Lea este prospecto detenidamente antes de administrar TOBREX®.

Conserve este prospecto. Es posible que lo deba volver a leer.

Si tiene alguna duda, pregunte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para usted. No se lo dé a otras personas o utilice para otras enfermedades.

Si alguno de los efectos secundarios lo afecta de forma severa o si usted nota algún efecto secundario no indicado en este prospecto, por favor, dígaselo a su médico o farmacéutico.

**Fórmula**

Cada mL de TOBREX® contiene:

Tobramicina..... 3 mg

Excipientes: cloruro de benzalconio 0,10 mg; ácido bórico 12,40 mg; sulfato de sodio anhidro 1,52 mg; cloruro de sodio 2,78 mg; tiloxapol 1,00 mg; hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico (para ajustar pH) y agua purificada c.s.p. 1 mL.

**En este prospecto**

¿Qué es TOBREX® y para qué se utiliza?

A antes de utilizar TOBREX®

Forma de utilizar TOBREX®

Posibles efectos adversos

¿Cómo conservar TOBREX®?

Presentación

**¿Qué es TOBREX® y para qué se utiliza?**

*¿Qué es TOBREX®?*

TOBREX® es un antibiótico que contiene el ingrediente activo tobramicina. La tobramicina es un antibiótico de la clase de los aminoglicósidos.

*¿Para qué se utiliza TOBREX®?*

TOBREX® está indicado para el tratamiento de infecciones externas del ojo y sus anexos, causados por bacterias susceptibles a tobramicina;

- en particular aquellas resistentes a la mayoría de otros antibióticos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*;
- incluyendo, pero sin limitarse a:
  - conjuntivitis bacteriana
  - blefaritis
  - blefaroconjuntivitis
  - queratoconjuntivitis
  - queratitis
  - dacriocistitis
  - Intervención profiláctica pre y post operatoria para cirugías del segmento anterior;
- Como con otros antibióticos, debe realizarse un monitoreo apropiado de la respuesta bacteriana al tratamiento.

Si tiene alguna duda de cómo actúa TOBREX® consulte a su médico.

#### **Antes de utilizar TOBREX®**

**Siga cuidadosamente las instrucciones de su doctor ya que podrían ser diferentes a las contenidas en este prospecto.**

**No utilice TOBREX® si:**

Si es alérgico a la tobramicina o a alguno de los ingredientes de TOBREX®.

#### **Advertencias y precauciones**

**Si algunas de estas situaciones le aplican, dígaselo a su médico antes de utilizar TOBREX®.**

- Si experimenta reacciones alérgicas con TOBREX®, discontinúe el uso y consulte con su médico. Las reacciones alérgicas pueden variar desde picazón localizada o enrojecimiento de la piel a reacciones alérgicas graves (reacción anafiláctica) o reacciones serias de la piel. Estas reacciones alérgicas pueden ocurrir con otros antibióticos tópicos o sistémicos de la misma familia (aminoglucósidos).
- Si está utilizando otro tratamiento antibiótico con TOBREX® consulte con su médico.
- Si usted tiene o alguna vez ha tenido condiciones como miastenia gravis (trastorno neuromuscular que causa debilidad en los músculos esqueléticos) o enfermedad de Parkinson (trastorno progresivo del sistema nervioso que afecta el movimiento), consulte a su médico. Los antibióticos de este tipo pueden empeorar la debilidad muscular.
- Si sus síntomas empeoran o retornan repentinamente, por favor consulte con su médico. Si utiliza TOBREX® durante un período prolongado puede volverse más susceptible a infecciones oculares.

#### **Pacientes pediátricos (1 año de edad y mayores)**

Puede utilizar TOBREX® en niños de un año en adelante en la misma dosis utilizada en adultos. TOBREX® no está recomendado para niños menores de un año.

#### **Adultos y personas mayores (65 años de edad y mayores)**

Puede utilizar TOBREX® en la misma dosis que los adultos si tiene más de 65 años.

**Toma de otros medicamentos TOBREX® (interacciones con otros medicamentos incluyendo vacunas y medicamentos biológicos)**

Consulte con su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría utilizar, algún otro medicamento.

### **Embarazo y lactancia**

TOBREX® debe ser usado durante el embarazo sólo si es claramente necesario. Consulte con su médico antes de utilizar este medicamento si está embarazada o en período de lactancia o piensa que podría estar embarazada o está planeando quedar embarazada.

### **Información importante sobre algunos de los ingredientes de TOBREX®**

TOBREX® contiene cloruro de benzalconio el cual puede provocar irritación ocular y también decolorar las lentes de contacto blandas.

**El uso de lentes de contacto no está recomendado** durante el tratamiento de una infección ocular. Si usa lentes de contacto, debe quitárselas antes de utilizar este producto y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarse las lentes.

### **Forma de utilizar TOBREX®**

Siempre utilice este medicamento exactamente como su médico se lo indicó. Consulte con su médico si no está seguro.

No supere la dosis recomendada por su doctor.

#### *Cuánto TOBREX® utilizar*

- Para infecciones leves y moderadas, 1-2 gotas instiladas en el saco conjuntival con intervalos regulares de 4 horas entre las instilaciones individuales por 7 días.
- Para infecciones severas, 2 gotas instiladas a cada hora. Tras la mejora de la condición, se puede reducir la dosificación.

Su doctor le indicará la cantidad exacta a utilizar cada día.

#### *Cuando usar TOBREX®*

Utilizar TOBREX® todos los días a la misma hora le ayudará a recordar cuándo usar el medicamento.

*Cómo usar TOBREX®* Instile las gotas en el ojo afectado. Si tiene preguntas adicionales sobre este producto, consulte a su médico.

- Después de remover la tapa, si el precinto de seguridad está suelto, quítelo antes de usar el producto.
- Sólo utilice TOBREX® como gotas para el(los) ojo(s).
- Después de aplicar TOBREX®, cierre sus párpados y presione la esquina del ojo cercana a la nariz con un dedo. Esto evita que TOBREX® se disperse por el resto del cuerpo y e incrementa su efecto en el ojo.
- **Si está utilizando otras gotas oftálmicas o ungüentos oftálmicos**, espere 5 minutos entre la aplicación de cada medicamento. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
- **Si no logra colocar la gota en el ojo**, inténtelo de nuevo.

- Para evitar la contaminación, la punta del gotero no debe tocar ninguna superficie. La punta del gotero tampoco debería entrar en contacto con el ojo ya que esto podría causar lesiones. Mantener el frasco firmemente cerrado cuando no se encuentre en uso.

#### *Si utiliza más TOBREX® del que debe*

Enjuáguelo con agua tibia. Sin embargo, no se esperan efectos no deseados. No coloque ninguna gota adicional hasta el momento de su siguiente dosis habitual.

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

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

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

#### *Si olvida utilizar TOBREX®*

Continúe con su siguiente dosis según lo planeado. Sin embargo, si fuera casi el horario de su siguiente dosis, saltee la dosis omitida y vuelva a su esquema de dosificación habitual. No utilice una dosis doble para compensar.

**Si tiene otras preguntas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico o farmacéutico.**

#### **Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, los pacientes tratados con TOBREX® pueden experimentar efectos adversos, aunque no todos los tienen. Si los efectos adversos se vuelven graves, consulte a su médico.

- *Efectos adversos frecuentes (pueden afectar de 1 de cada 10 usuarios):*

Efectos en el ojo: malestar ocular, enrojecimiento ocular.

- *Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar de 1 de cada 100)*

Efectos en el ojo: inflamación de la superficie ocular, daño de la córnea, deterioro visual, visión borrosa, inflamación del ojo y del párpado, ojo seco, aumento del lagrimeo, enrojecimiento del párpado, dolor ocular, picazón ocular, secreción ocular.

Efectos adversos generales: alergia (hipersensibilidad), dolor de cabeza, urticaria, inflamación de la piel, disminución de la cantidad de pestañas, pérdida de la pigmentación de la piel, picazón, y piel seca.

- *Desconocidos (no puede estimarse la frecuencia a partir de los datos disponibles):*

Efectos en el ojo: alergia ocular, irritación ocular, picazón del párpado

Efectos adversos generales: reacción alérgica grave, reacciones serias de la piel (síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme), sarpullido.

**Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier efecto adverso posible no enumerado en este prospecto.**

#### **¿Cómo conservar TOBREX®?**

Conservar entre 8° y 30 °C.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

Mantener fuera del alcance y la vista de los niños

**Presentación**

TOBREX® Solución Oftálmica se presenta en frascos goteros con 5 mL.

Ante cualquier inconveniente con el producto  
el paciente puede 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

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 37.287.  
®Marca Registrada

Elaborado en: Alcon Couvreur N.V. – Puurs, Bélgica.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: Dr. Lucio Jeronic – Químico, Farmacéutico.

**Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111**

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

**BPL: 10/May/2021**

Tracking Number: N/A



IMIRTZIAN Sergio  
CUIL 20176058030



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62090553- NOVARTIS - Inf pacientes - Certificado N37.287

---

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

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.18 17:31:32 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.18 17:31:32 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**TOBREX®**

**TOBRAMICINA**

Solución Oftálmica Estéril

Venta bajo receta

Industria Belga

**FÓRMULA**

Cada mL de TOBREX® contiene:

Tobramicina..... 3 mg

**Excipientes:** cloruro de benzalconio 0,10 mg; ácido bórico 12,40 mg; sulfato de sodio anhidro 1,52 mg; cloruro de sodio 2,78 mg; tiloxapol 1,00 mg; hidróxido de sodio y/o ácido sulfúrico (para ajustar pH) y agua purificada c.s.p. 1 mL.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo fármaco-terapéutico: antibiótico. Código ATC: S01AA12

**INDICACIONES**

TOBREX® está indicado para el tratamiento de infecciones externas del ojo y sus anexos, causados por bacterias susceptibles a tobramicina;

- en particular aquellas resistentes a la mayoría de otros antibióticos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*;
- incluyendo, pero sin limitarse a:
  - conjuntivitis bacteriana
  - blefaritis
  - blefaroconjuntivitis
  - queratoconjuntivitis
  - queratitis
  - dacriocistitis
  - Intervención profiláctica pre y post-operatoria para cirugías del segmento anterior;
- Como con otros antibióticos, debe realizarse un monitoreo apropiado de la respuesta bacteriana al tratamiento.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/ PROPIEDADES**

**Acción farmacológica**

La Tobramicina es un antibiótico aminoglucósido de amplio espectro, potente y de rápida acción bactericida. Ejerce su efecto principal sobre las células bacterianas, inhibiendo el ensamblaje polipeptídico y la síntesis en el ribosoma.

## Mecanismo de resistencia

La resistencia a tobramicina ocurre por distintos mecanismos, incluyendo:

- (1) alteraciones de la subunidad ribosómica dentro de la célula bacteriana;
- (2) interferencia en el transporte de tobramicina hacia el interior de la célula, e
- (3) inactivación de tobramicina por diversas enzimas adenilantes, fosforilantes y acetilantes.

La información genética para la producción de enzimas de inactivación puede transportarse en el cromosoma bacteriano o en plásmidos. Puede ocurrir resistencia cruzada a otros aminoglucósidos.

## Puntos de corte

Los puntos de corte y el espectro *in vitro* según lo mencionado a continuación se basan en el uso sistémico. Estos puntos de corte pueden no ser aplicables en el uso ocular tópico del medicamento en la medida en que se alcancen concentraciones más elevadas, y las circunstancias físicas/químicas locales, puedan influir en la actividad del producto en el sitio de administración. De conformidad con el Comité Europeo sobre Pruebas de Susceptibilidad Antimicrobiana (EUCAST), se definen los siguientes puntos de corte para tobramicina: (donde S = susceptibilidad y R = resistencia):

- *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.*             $S \leq 1 \text{ mg/L}; R > 1 \text{ mg/L}$
- No ligado a especies             $S \leq 2 \text{ mg/L}; R > 4 \text{ mg/L}$

## Eficacia química contra patógenos específicos

La información que se brinda a continuación es solamente una orientación aproximada sobre la probabilidad de que los microorganismos sean susceptibles a tobramicina en este medicamento. Las especies bacterianas que fueron recuperadas de infecciones externas del ojo, como las observadas en conjuntivitis, se presentan aquí.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies selectas, siendo deseable la información local sobre resistencia, particularmente al tratar infecciones severas. De ser necesario, debe considerarse el consejo de un experto cuando la prevalencia de la resistencia sea tal que la utilidad de la tobramicina en al menos algunos tipos de infecciones sea cuestionable.

## Especies comúnmente susceptibles

*Microorganismos aeróbicos Gram-positivos:*

- *Bacillus megaterium*
- *Bacillus pumilus*
- *Corynebacterium macginleyi*
- *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*
- *Kocuria kristinae*
- *Staphylococcus aureus* (susceptible a meticilina – MSSA)
- *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa-positiva y -negativa)
- *Staphylococcus haemolyticus* (susceptible a meticilina - MSSH)
- *Streptococci* (incluyendo algunas especies del grupo A beta-hemolítico, algunas especies no hemolíticas, y algunos *Streptococcus pneumoniae*)

*Microorganismos aeróbicos Gram-negativos:*

- *Acinetobacter calcoaceticus*
- *Acinetobacter junii*
- *Acinetobacter ursingii*
- *Citrobacter koseri*
- *Enterobacter aerogenes*
- *Escherichia coli*
- *H. aegyptius*
- *Haemophilus influenzae*
- *Klebsiella oxytoca*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Morganella morganii*
- *Moraxella catarrhalis*
- *Moraxella lacunata*
- *Moraxella osloensis*
- *Algunas especies de Neisseria*
- *Proteus mirabilis*
- La mayoría de las variedades de *Proteus vulgaris*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia liquifaciens*

Actividad anti-bacteriana contra otros patógenos relevantes

**Especies para las que la resistencia adquirida puede ser un problema**

- *Acinetobacter baumannii*
- *Bacillus cereus*
- *Bacillus thuringiensis*
- *Kocuria rhizophila*
- *Staphylococcus aureus* (resistente a meticilina - MRSA)
- *Staphylococcus haemolyticus* (resistente a meticilina - MRSH)
- *Staphylococcus*, otras coagulasa-negativa spp.
- *Serratia marcescens*

**Organismos inherentemente resistentes**

*Microorganismos aeróbicos Gram-positivos:*

- *Enterococcus faecalis*
- *Streptococcus mitis*
- *Streptococcus pneumoniae*
- *Streptococcus sanguis*
- *Chryseobacterium indologenes*

*Microorganismos aeróbicos Gram-negativos:*

- *Haemophilus influenzae*
- *Stenotrophomonas maltophilia*

*Bacterias Anaeróbicas:*

- *Propionibacterium acnes*

Estudios bacterianos de susceptibilidad han demostrado que en algunos casos los microorganismos resistentes a gentamicina conservan la susceptibilidad a tobramicina.

### Propiedades farmacocinéticas

#### **Absorción**

La tobramicina es escasamente absorbida a través de la córnea y la conjuntiva con un pico de concentración de 3 microgramos/mL en el humor acuoso luego de 2 horas, seguido de un rápido descenso, tras la administración tópica de tobramicina 0,3%. Adicionalmente, la absorción sistémica de tobramicina en humanos tras la administración tópica ocular es escasa. Sin embargo, el uso ocular tópico de tobramicina 0,3% aporta  $527 \pm 428$  microgramos/mL de tobramicina en las lágrimas humanas luego de una dosis única. La concentración en la superficie ocular generalmente excede la CIM de las cepas más resistentes (CIM > 64 microgramos/ml).

#### **Distribución**

El volumen sistémico de distribución en el hombre es de 0,26 L/Kg. La unión de tobramicina a proteínas plasmáticas es baja, menor al 10%.

#### **Biotransformación**

La tobramicina es excretada en orina, en su mayoría sin ser metabolizada.

#### **Excreción**

La tobramicina es excretada rápida y extensivamente en orina vía filtración glomerular, principalmente como fármaco sin metabolizar. El aclaramiento sistémico fue de  $1,43 \pm 0,34$  mL/min/Kg para pacientes con peso normal luego de la administración intravenosa y su aclaramiento sistémico disminuyó proporcionalmente a la función renal. La vida media plasmática es de aproximadamente dos horas.

#### **Farmacocinética de Linealidad/ No linealidad**

La absorción ocular o sistémica a dosis de concentraciones crecientes luego de la administración tópica ocular no ha sido evaluada. Por lo tanto, no se pudo establecer la linealidad de la exposición con una dosis tópica ocular.

#### **Relación farmacocinética / farmacodinámica**

No fue establecida una relación farmacocinética/farmacodinámica para TOBREX®. Los estudios *in vitro* e *in vivo* publicados, han demostrado que la tobramicina tiene un efecto post-antibiótico prolongado que suprime efectivamente el crecimiento bacteriano aún a bajas concentraciones séricas.

Los estudios de administración sistémica reportaron concentraciones máximas superiores con una única dosis al día en comparación con regímenes de múltiples dosis diarias. Sin embargo, la evidencia actual sugiere que una única dosis sistémica al día presenta una eficacia equivalente a la múltiple dosificación diaria. La Tobramicina exhibe una actividad antimicrobiana dependiente de la concentración y una mayor eficacia con niveles crecientes de concentración por encima de la CIM (Concentración Inhibitoria Mínima) o CMB (Concentración Mínima Bactericida).

#### **Poblaciones especiales**

##### **Población pediátrica (menores de 18 años)**

Aminoglicósidos incluyendo la tobramicina se utilizan comúnmente entre niños y neonatos para tratar infecciones serias por bacterias Gram negativas. TOBREX® está aprobado para su uso en niños. La farmacología clínica de la tobramicina en niños ha sido descrita después de la administración sistémica.

#### **Población de edad avanzada (65 años o más)**

No se observaron cambios en la farmacocinética de tobramicina en pacientes con edad avanzada cuando se la comparó con adultos más jóvenes.

#### **Pacientes con insuficiencia renal**

La farmacocinética de tobramicina como solución oftálmica no fue estudiada en esta población de pacientes.

#### **Pacientes con insuficiencia hepática**

La farmacocinética de tobramicina como solución oftálmica no fue estudiada en esta población de pacientes.

#### **Estudios clínicos**

TOBREX® es un producto bien establecido.

#### **Datos de toxicidad pre-clínica**

Los datos preclínicos basados en estudios convencionales de toxicidad ocular tópica a dosis repetidas, de genotoxicidad o de carcinogenicidad, no revelaron ningún peligro específico para los seres humanos por la exposición tópica ocular a tobramicina. Para información sobre toxicidad en el desarrollo, ver sección “Fertilidad, embarazo y lactancia”.

En estudios de fertilidad, la administración subcutánea de tobramicina no perjudicó la fertilidad en ratas con dosis de hasta 100mg/kg/día, correspondiendo a 56 veces la dosis máxima ocular humana recomendada (MROHD) basada en el área de la superficie corporal (BSA).

### **POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN – MODO DE ADMINISTRACIÓN**

#### **Adultos y niños mayores a 1 año**

- Para infecciones leves y moderadas, 1 a 2 gotas instiladas en el saco conjuntival con intervalos regulares de 4 horas entre las instilaciones individuales por 7 días.
- Para infecciones severas, 2 gotas instiladas a cada hora. Tras la mejora de la condición, se puede reducir la dosificación.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Insuficiencia Renal y Hepática**

- No se ha establecido la seguridad y la eficacia de TOBREX® en pacientes con insuficiencia renal y hepática.

##### **Pacientes pediátricos (menores a un año)**

- TOBREX® puede usarse en pacientes pediátricos (1 año de edad y mayores) en la misma dosis indicada para adultos. La información disponible es limitada para pacientes pediátricos menores de 1 año.
- No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores de 2 meses de edad.

#### **Pacientes de edad avanzada (65 años y más)**

- No se han observado diferencias clínicas generales en seguridad o eficacia en pacientes de edad avanzada u otros pacientes adultos.

#### **Modo de administración**

- Sólo para uso ocular.
- Mantener el frasco bien cerrado cuando no esté en uso. Tras remover la tapa, si el precinto de seguridad está suelto, debería ser removido antes de usar el producto.
- Se recomienda la oclusión naso lagrimal o el cierre suave del/los párpado/s luego de la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de los medicamentos administrados por vía ocular y resultar en una reducción en las reacciones adversas sistémicas.
- Si se está utilizando más de un producto tópico oftálmico, los productos deben administrarse al menos con 5 minutos de intervalo. Los ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.
- 

Para evitar la contaminación de la punta del frasco gotero, no debe tocar ninguna superficie. La punta del gotero tampoco debería entrar en contacto con el ojo, ya que podría causar lesiones.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Este producto está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

#### **ADVERTENCIAS**

- En algunos pacientes puede ocurrir sensibilidad a aminoglucósidos administrados tópicamente. La severidad de las reacciones de hipersensibilidad puede variar desde efectos locales a reacciones generalizadas tales como eritema, prurito, urticaria, enrojecimiento de la piel, anafilaxia, reacciones anafilactoides o reacciones bullosas. Si la hipersensibilidad se desarrolla durante el uso de este medicamento, debe discontinuarse el tratamiento.
- Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada con otros aminoglucósidos y se debe considerar la posibilidad de que los pacientes que se vuelven sensibles a tobramicina ocular tópica pueden también ser sensibles a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.
- Reacciones adversas serias incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad han ocurrido en pacientes que recibieron terapia sistémica con aminoglucósidos. Se aconseja precaución cuando TOBREX® solución oftálmica sea utilizada concomitantemente con aminoglucósidos sistémicos.
- Se debe tener precaución cuando se prescriba TOBREX® a pacientes con desórdenes neuromusculares conocidos o con sospecha, tales como miastenia gravis o enfermedad de Parkinson. los aminoglucósidos podrían agravar la debilidad muscular debido a su potencial efecto sobre la función neuromuscular.
- Así como con otros antibióticos, el uso prolongado de TOBREX® puede resultar en el crecimiento desmedido de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. Si ocurre una sobreinfección, debe iniciarse una terapia apropiada.
- No se recomienda el uso de lentes de contacto durante el tratamiento de una infección ocular.

#### **Excipientes especiales**

TOBREX® Solución Oftálmica contiene cloruro de benzalconio que puede causar irritación ocular y es conocido por decolorar las lentes de contacto blandas. Evitar el contacto con lentes de contacto blandas. En el caso de que se les permita a los pacientes usar lentes de contacto, es necesario instruirlos para quitar las lentes de contacto antes de la aplicación de este producto y esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas.

## **PRECAUCIONES**

### **Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se describieron interacciones clínicamente relevantes con la dosificación tópica ocular.

### **Embarazo, lactancia, mujeres y hombres con capacidad reproductiva.**

#### **Embarazo**

##### **Resumen de riesgos**

No hay estudios adecuados y con buen control en mujeres embarazadas para informar riesgos asociados al producto.

Estudios reproductivos con tobramicina en ratas y conejos, no han mostrado evidencias de daños al feto después de la administración subcutánea de dosis 45 veces mayor a la dosis ocular máxima recomendada para humanos (MROHD) de 0.288mg/kg/día basada en el área de la superficie corporal (BSA) (ver “Datos en animales”).

TOBREX® debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

#### **Información**

##### **Datos en humanos**

Basándose en un estudio de caso y control, apareados, se concluyó que no puede descartarse el riesgo de sordera en niños nacidos de madres que recibieron gentamicina, neomicina y otros antibióticos aminoglicósidos durante el embarazo, pero se estima que la magnitud es pequeña.

La ototoxicidad, que se sabe que ocurre después de los tratamientos con tobramicina, no ha sido reportada como un efecto de exposición intrauterino. Sin embargo, es bien sabido que la toxicidad del 8vo Par craneano en el feto ocurre luego de la exposición a otros aminoglicósido y podría ocurrir con tobramicina.

##### **Datos en animales**

En estudios de desarrollo embrio-fetal en ratas y conejas, los animales en estado de preñez recibieron tobramicina subcutánea durante el período de organogénesis, en dosis de hasta 100 y 40 mg/kg/día respectivamente. No se registró toxicidad embrio-fetal en ninguna de las dos especies con la dosis máxima testeada correspondiente a 56 y 45 veces la MROHD basada en el BSA respectivamente.

En un estudio de desarrollo peri- y postnatal en ratas, la administración subcutánea de hasta 100 mg/kg/día durante la gestación temprana hasta el período de lactancia no afectó de manera adversa el índice de fertilidad, índice de supervivencia gestacional, tamaño de la camada, distribución sexual, progenie posparto, índice de supervivencia o peso de la descendencia. La relación entre la dosis más alta testeada y el MROHD es de 56 basado al BSA.

## Lactancia

### Resumen de riesgos

Se desconoce si tobramicina es excretada en la leche humana luego de administración tópica ocular.

Hay limitada información publicada que indica que la tobramicina se transfiere dentro de la leche humana después de la administración intramuscular.

No es probable que la cantidad de tobramicina sea detectable en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el lactante después del uso tópico. Sin embargo, no se puede excluir un riesgo para el lactante. Es necesario tomar la decisión de discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de la terapia, considerando el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

### Mujeres y hombres con capacidad reproductiva Infertilidad

No hay información para evaluar el efecto de la administración ocular tópica de TOBREX® sobre la fertilidad humana. La tobramicina no perjudicó la fertilidad en ratas (Ver “Datos de toxicidad pre-clínica”).

## REACCIONES ADVERSAS

### Resumen tabular de las reacciones adversas reportadas de los estudios clínicos.

Las reacciones adversas reportadas en estudios clínicos (Tabla 1) se clasifican según el sistema de clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada nivel, las reacciones adversas a las drogas se enumeran por frecuencia, con las reacciones más frecuentes primero. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad. Además, las frecuencias correspondientes a las reacciones adversas se clasifican según la siguiente convención (CIOMSIII): 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 ( $< 1/10.000$ ).

Tabla 1 . Porcentaje de pacientes con reacciones adversas en los estudios clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Trastornos del Sistema Inmunológico	Hipersensibilidad	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos oculares	incomodidad ocular, hiperemia ocular.	<i>Frecuente</i>

	queratitis, abrasión corneal, discapacidad visual, visión borrosa, edema de párpado, eritema del párpado, edema conjuntival, ojo seco, lagrimeo incrementado, dolor ocular, prurito ocular, secreción ocular.	<i>Poco frecuente</i>
Trastornos de la piel y del Tejido Subcutáneo	urticaria, dermatitis, madarosis, leucoderma, prurito, piel seca.	<i>Poco frecuente</i>

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas post comercialización de TOBREX® a partir de reportes espontáneos y de casos reportados en la literatura. Dado que estos reportes se dan voluntariamente desde una población de tamaño desconocido, no es posible estimar su frecuencia, por lo que se la categoriza como desconocida. Las reacciones adversas son enumeradas según la clasificación por órganos y sistemas de MedDRA. En cada nivel, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

Tabla 2. Reacciones adversas de reportes espontáneos y de literatura (frecuencia desconocida)

Clasificación por Órganos y Sistemas	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica
Trastornos oculares	Alergia ocular, irritación ocular, prurito de párpado
Trastornos de piel o del tejido subcutáneo	Síndrome de Stevens-Johnson, eritema multiforme, enrojecimiento

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

Debido a las características de este medicamento, no se esperan efectos tóxicos por una sobredosis ocular de este producto o por la ingesta accidental del contenido de un frasco.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:*

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

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

## CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar entre 8° y 30 °C.

Desechar 4 semanas después de la primera apertura del envase.

**Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.**

## PRESENTACIÓN

TOBREX® Solución Oftálmica se presenta en frascos goteros con 5 mL.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud- Certificado N°: 37.287  
® Marca Registrada.

Elaborado en: Alcon Couvreur N.V. – Puurs, Bélgica.

**Novartis Argentina S.A.**

Ramallo 1851- C1429DUC - Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Dr. Lucio Jeroncic – Químico, Farmacéutico

**Centro de Atención de Consultas Individuales (CACI): 0800-777-1111**

[www.novartis.com.ar](http://www.novartis.com.ar)

CDS: 10/May/2021

Tracking Number: N/A



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2021 - Año de Homenaje al Premio Nobel de Medicina Dr. César Milstein

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2021-62090553- NOVARTIS - Prospectos- Certificado N37.287

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica  
Date: 2021.08.18 17:31:14 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2021.08.18 17:31:15 -03:00