



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6801

BUENOS AIRES,

29 JUN 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010103-15-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TOBRADEX / TOBRAMICINA - DEXAMETASONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTALMICA, TOBRAMICINA 0,3% - DEXAMETASONA 0,1% - UNGÜENTO, TOBRAMICINA 0,3% - DEXAMETASONA 0,1%; aprobada por Certificado N° 39.163.

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.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT

VP
V.F.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6807

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada TOBRADEX / TOBRAMICINA - DEXAMETASONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTÁLMICA, TOBRAMICINA 0,3% - DEXAMETASONA 0,1% - UNGÜENTO, TOBRAMICINA 0,3% - DEXAMETASONA 0,1%; aprobada por Certificado N° 39.163 y Disposición N° 4741/04, propiedad de la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 102 a 140.

✓

VP
V.F.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

6 8 0 11

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4741/04 los prospectos autorizados por las fojas 102 a 114, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 39.163 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

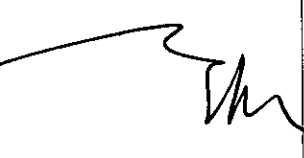
ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010103-15-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

6 8 0 11


Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
V.F.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**6801**, a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 39.163 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: TOBRADEX / TOBRAMICINA - DEXAMETASONA, Forma farmacéutica y concentración: SUSPENSION OFTALMICA, TOBRAMICINA 0,3% - DEXAMETASONA 0,1% - UNGÜENTO, TOBRAMICINA 0,3% - DEXAMETASONA 0,1%.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4741/04.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006451-01-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACIÓN AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 6701/00.	Prospectos de fs. 102 a 140, corresponde desglosar de fs. 102 a 114.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

VP
V.F.



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 39.163 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de... **29 JUN 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-010103-15-1

DISPOSICIÓN N°

6801

Jfs

Dr. ROBERTO LUDOVICO
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

VP
V.F.

Argentina

6801



29 JUN 2016

PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO

TOBRADEX*

TOBRAMICINA 0.3%

DEXAMETASONA 0.1%

Suspensión y Ungüento Oftálmicos Estériles

DESCRIPCIÓN:

Tobradex* (Tobramicina y Dexametasona) Suspensión Oftálmica y Ungüento Oftálmico son una combinación estéril de esteroide y antibiótico para uso oftálmico tópico.

Cada mL de Tobradex* suspensión oftálmica contiene: Activos: tobramicina 0,3% y dexametasona 0,1%. Conservador: Cloruro de Benzalconio 0,01%. Inactivos: Tiloxapol, Edetato Disódico, Cloruro de Sodio, Hidroxietilcelulosa, Sulfato de Sodio, Ácido Sulfúrico y/o Hidróxido de Sodio (para ajustar pH), y agua purificada.

Cada gramo de Tobradex* ungüento oftálmica contiene: Activos: tobramicina 0,3% y dexametasona 0,1%. Conservador: Clorobutanol 0,5%. Inactivos: Aceite Mineral y Petrolato Blanco.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

* Tobradex Suspensión Oftálmica está indicado para la prevención y tratamiento de inflamación y prevención de la infección asociada con cirugía de catarata en adultos y niños con edad de 2 años y mayores.

* Tobradex Ungüento Oftálmico está indicado para condiciones inflamatorias que responden a esteroides para las que está indicado un corticosteroide y en las que existe una infección ocular bacteriana superficial o un riesgo de infección ocular bacteriana.

* Los Esteroides oculares están indicados en condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, córnea y segmento anterior del globoocular, en las que el riesgo inherente de uso de esteroide en ciertas conjuntivitis infectivas está aceptado para obtener una disminución del edema e inflamación. También están indicados en uveítis anteriores crónicas y lesiones corneales por químico, radiación o quemaduras térmicas, o penetración de cuerpos extraños.

* El uso de un medicamento de combinación con un componente anti-infectivo está indicado donde el riesgo de infección ocular superficial es alto o donde se espera que haya un elevado número potencialmente peligroso de bacterias presentes en el ojo.

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Uso en adolescentes y adultos, incluyendo los ancianos

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



Argentina

Tobradex Suspensión Oftálmica

* Una o dos gotas instiladas en la(s) bolsa(s) conjuntival(es) cada 4 a 6 horas. Durante las primeras 24 a 48 horas, la dosis puede incrementarse a una o dos horas. La frecuencia debe reducirse gradualmente según la mejora de los signos clínicos. Se debe tomar cuidado para no discontinuar prematuramente la terapia.

* En la enfermedad severa, una o dos gotas instiladas cada hora hasta que esté controlada la inflamación, y gradualmente reducir la frecuencia a una o dos gotas cada 4 horas durante 4 a 8 días, y finalmente una a dos gotas cada día durante los 5 a 8 últimos días, de considerarse necesario.

* En secuencia a la cirugía de catarata, la dosis es una gota instilada cuatro veces al día, desde el día de la cirugía por hasta 24 días. El tratamiento puede iniciarse el día antes de la cirugía con una gota cuatro veces al día, continuando con una gota tras la cirugía, y entonces cuatro veces al día hasta 23 días. De ser necesario, la frecuencia puede incrementarse hasta una gota cada dos horas para los primeros dos días de terapia.

* Es aconsejable que se haga un monitoreo rutinario de la presión intraocular.

Tobradex Ungüento Oftálmico

* Aplicar una pequeña cantidad (1 -1.5 cm) en la(s) bolsa(s) conjuntival(es) hasta 3 o 4 veces al día.

* Se puede usar conjuntamente con gotas a la hora de dormir.

Uso en niños:

* Se puede usar Tobradex en niños con 2 años de edad y mayores en la misma dosis que en adultos. Se describen los datos disponibles a la actualidad en **Propiedades Farmacodinámicas**. La seguridad y la eficacia en niños con menos de 2 años de edad no fueron establecidas, y ningún dato está disponible.

Uso en personas con insuficiencia hepática y renal

* Tobradex no ha sido estudiado en estas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debido a la baja absorción sistémica de tobramicina y dexametasona tras la administración tópica de este producto, el ajuste de dosis no es necesario.

Método de administración

* Sólo para uso ocular

* Tras remover la tapa, si se observa que la cinta de cierre está suelta, remover antes de usar el producto.

* Hay que agitar bien la botella antes de usar.

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

Argentina

- * Para evitar contaminación de la punta del cuentagotas y la suspensión, hay que tomar cuidado para no tocar los párpados, áreas adyacentes u otras superficies con la punta del cuentagotas del frasco de *Tobradex Suspensión Oftálmica*.
- * No permita que la punta del tubo de *Tobradex Ungüento Oftálmico* toque su ojo.
- * Se recomienda cerrar suavemente el párpado ocluir el punto nasolagrimal tras la instilación. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultan en una reducción en los efectos colaterales sistémicos.
- * En el caso de terapia concomitante con otros productos oculares tópicos medicinales, debe permitirse un intervalo de 5 minutos entre las aplicaciones sucesivas. Ungüentos oftálmicos deben administrarse en último lugar.

CONTRAINDICACIONES

- * Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes.
- * Queratoconjuntivitis herpética.
- * Vaccínea, varicela, y otras infecciones virales de la córnea o conjuntiva.
- * Enfermedades por hongos de estructuras oculares o infecciones parasíticas no tratadas del ojo.
- * Infecciones oculares micro-bacterianas.

Advertencias y Precauciones Especiales para Uso

- * Se recomienda cerrar suavemente el párpado y realizar oclusión nasolagrimal. Esto puede reducir la absorción sistémica de productos medicinales administrados por vía ocular y resultar en una reducción en efectos colaterales sistémicos.
- * Sensibilidad a aminoglucósidos administrados tópicamente puede ocurrir en algunos pacientes. 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 la hipersensibilidad se desarrolla durante el uso de este medicamento, se debe discontinuar el tratamiento.
- * Puede ocurrir hipersensibilidad cruzada a otros aminoglucósidos, y debe ser considerada la posibilidad de que pacientes que se vuelven sensibles a tobramicina tópica puedan también ser sensibles a otros aminoglucósidos tópicos y/o sistémicos.
- * Serias reacciones adversas, incluyendo neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad, ocurrieron en pacientes que recibían terapia de aminoglucósido sistémico. Se aconseja precaución en el uso concomitante.

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



6801

Argentina

* El uso prolongado de corticosteroides oftálmicos puede resultar en hipertensión ocular y/o glaucoma, con daño al nervio óptico, agudeza visual reducida y defectos del campo visual, y posterior formación de catarata sub-capsular. En pacientes que reciben terapia prolongada de corticosteroide oftálmico, la presión intraocular debe verificarse rutinaria y frecuentemente. Esto es especialmente importante en pacientes pediátricos, ya que el riesgo de hipertensión ocular inducida por corticosteroides puede ser mayor en niños y puede ocurrir más temprano que en adultos.

* El síndrome de Cushing y/o supresión adrenal asociada con absorción sistémica de dexametasona oftálmica puede ocurrir tras terapia intensiva o continua por largo plazo en pacientes con predisposición, incluso niños y pacientes tratados con ritonavir (Vea **Interacción con otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**). En estos casos, el tratamiento no debe interrumpirse abruptamente, sino que progresivamente ajustado.

* Los corticosteroides pueden reducir la resistencia y promover la instalación de infecciones bacterianas, virales o por hongos o parasíticas y enmascarar los signos clínicos de infección.

* La infección fúngica debe sospecharse en pacientes con ulceración corneal persistente. De ocurrir esta infección, la terapia por corticosteroides debe discontinuarse.

* El uso prolongado de antibióticos tales como tobramicina puede resultar en sobre crecimiento de organismos no susceptibles, incluyendo hongos. De ocurrir una súper infección, debe 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 curación. El uso concomitante de AINES tópicos y esteroides tópicos puede incrementar el retardo en la curación. (Vea **Interacción con otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción**).

* En aquellas enfermedades que causan adelgazamiento de la córnea o esclerótica, se sabe que ocurren perforaciones con el uso de corticosteroides tópicos.

* El uso de lentes de contacto no está recomendado durante el tratamiento de una inflamación o infección ocular. *Tobradex Suspensión Oftálmica* 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 instruirlos para remover las lentes de contacto antes de la aplicación de *Tobradex Suspensión Oftálmica* y esperar al menos 15 minutos antes de reinsertarlas.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción

* El uso concomitante de esteroides tópicos y AINES tópicos puede incrementar la dificultad de la curación corneal.

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

Argentina

* En pacientes tratados con ritonavir, concentraciones de dexametasona en plasma pueden incrementarse (Vea **Advertencias y Precauciones Especiales para Uso**).

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

No se realizaron estudios para evaluar el efecto de la tobramicina en la fertilidad humana o animal. Hay limitados datos clínicos para evaluar el efecto de la dexametasona sobre la fertilidad de machos o hembras. La Dexametasona no generó efectos adversos sobre la fertilidad en un modelo de rata preparada en gonadotropina coriónica.

Embarazo

No hay datos o hay una limitada cantidad de datos del uso ocular tópico de tobramicina y dexametasona en mujeres embarazadas. Tobramicina realmente cruza la placenta dentro del feto tras una dosificación intravenosa en mujeres embarazadas. No se espera que la tobramicina cause ototoxicidad a partir de la exposición en útero. El uso prolongado o repetido de corticoide durante el embarazo ha sido asociado con un riesgo incrementado de retardo de crecimiento intrauterino. Los bebés nacidos de madres que recibieron sustanciales dosis de corticosteroides durante el embarazo deben ser cuidadosamente observados en relación a signos de hipoadrenalismo.

Estudios en animales mostraron toxicidad reproductiva tras la administración sistémica de tobramicina y dexametasona. Estos efectos se observaron en exposiciones consideradas excesivas en cuanto a la dosificación máxima en humanos para el uso maternal del producto. La tobramicina no ha demostrado inducir la teratogenicidad en ratas o conejos. La administración ocular del 0.1% de dexametasona resultó en anomalías fetales en conejos (Ver **Datos Pre-Clínicos de Seguridad**).

Tobradex no está recomendada durante el embarazo.

Lactancia

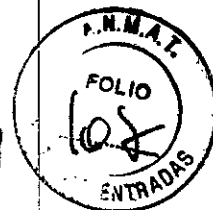
La Tobramicina es excretada en la leche humana luego de la administración sistémica. No hay datos disponibles sobre el paso de dexametasona a la leche humana. Se desconoce si tobramicina y dexametasona son excretadas en la leche humana tras administración ocular tópica. No es probable que la cantidad de Tobramicina y Dexametasona sea detectable en la leche humana o sea capaz de producir efectos clínicos en el bebé tras el uso tópico del producto.

Un riesgo para el bebé que mama no puede excluirse. 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.

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



Efectos sobre la habilidad de conducir vehículos y usar máquinas

Visión temporalmente borrosa u otros disturbios visuales pueden afectar la habilidad de conducir vehículos o usar máquinas. Si la visión borrosa ocurre 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 con *Tobradex* y se clasifican de acuerdo a la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$) y muy rara ($<1/10.000$). Dentro de cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de severidad.

Clasificación de Órgano-Sistema	Reacciones adversas [Término Preferido de MedDRA (v. 15.1)]
Trastornos del ojo	<i>Poco común:</i> presión intraocular incrementada, dolor en el ojo, prurito en el ojo, incomodidad ocular, irritación del ojo <i>Rara:</i> queratitis, alergiaoctular, visión borrosa, ojo seco, hiperemia ocular
Trastornos gastrointestinales	<i>Rara:</i> disgeusia

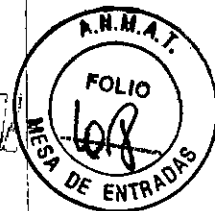
Reacciones adversas adicionales identificadas en encuesta post comercialización incluyen lo siguiente. Frecuencias no pueden estimarse a partir de los datos disponibles.

Clasificación de Órgano-Sistema	Reacciones adversas [Término Preferido de MedDRA (v. 15.1)]
Trastornos del sistema inmunológico	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
Trastornos del sistema nervioso	Vértigo, cefalea
Trastornos del ojo	Edema palpebral, eritemapalpebral, midriasis, lagrimeo incrementado
Trastornos gastrointestinales	Náusea, incomodidad abdominal
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Eritema multiforme, enrojecimiento, inflamación de la cara, prurito

SOBREDOSIFICACIÓN

Argentina

6801



Debido a las características de esta preparación, no se espera ningún efecto tóxico con una sobredosis ocular de este producto, o en el evento de ingesta accidental del contenido de un frasco o tubo.

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

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Gallo 1330, CABA, T.E.: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: Av. Marconi y Pte. Illia – El Palomar – Partido de Morón. TE: (011) 4654-6648 – 4658-7777.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades Farmacodinámicas

Grupo fármaco-terapéutico: agentes antiinflamatorios y anti-infectivos en combinación; corticosteroides y anti-infectivos en combinación

Código ATC: S01C A01

Modo de Acción

Los corticosteroides tópicos ejercen una acción antiinflamatoria y han sido usados para el tratamiento de inflamación anterior, desde los años 1950. Aspectos del proceso inflamatorio tales como edema, depósito de fibrina, dilatación capilar, migración de leucocitos, proliferación capilar, depósito de colágeno, formación de cicatriz, y proliferación fibroblástica son suprimidos. 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.

La Dexametasona es uno de los más potentes corticosteroides; es 5-14 veces más potente que la prednisolona y 25-75 veces más potente que la cortisona e hidrocortisona. De fundamental importancia, con relación a la terapia local es el hecho de que la dexametasona es más de 2000 veces más soluble que la hidrocortisona o la prednisolona. El mecanismo exacto de la acción antiinflamatoria de la dexametasona es desconocido. Ella inhibe múltiples citosinas y produce múltiples efectos de glucocorticoide y mineralocorticoide.

La Dexametasona es un potente corticoide. Los corticoides suprimen la respuesta inflamatoria a una variedad de agentes y pueden retrasar o retardar la curación. Una vez 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 medicamento antimicrobiano. Inhibe el crecimiento de bacterias inhibiendo la síntesis de proteína.

Mecanismo de resistencia

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



0801

Argentina

La Resistencia a la tobramicina ocurre por varios y distintos mecanismos, incluyendo (1) alteraciones de la sub-unidad ribosómica dentro de la célula bacteriana; (2) interferencia en el transporte de tobramicina dentro de la célula, e (3) inactivación de la tobramicina por un abanico de enzimas adenilación, fosforilación, y acetilación. La Información genética para la producción de enzimas de inactivación puede ser cargada en el cromosoma bacteriano o sobre plásmidos. La Resistencia cruzada a otros amino glucósidos puede ocurrir.

Los puntos de parada y el espectro *in vitro* conforme a lo mencionado a continuación están basados en el uso sistémico. Estos puntos de parada pueden no aplicarse al uso ocular tópico del producto medicinal ya que concentraciones más elevadas se obtienen localmente y las circunstancias locales físicas/químicas pueden influir en la actividad del producto en el lugar de administración. De conformidad con EUCAST, los siguientes puntos de parada se definen para tobramicina:

- *Enterobacteriaceae* S \leq 2 mg/l, R > 4 mg/l
- *Pseudomonas spp.* S \leq 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Acinetobacter spp.* S \leq 4 mg/l, R > 4 mg/l
- *Staphylococcus spp.* S \leq 1 mg/l, R > 1 mg/l
- No relacionado a especies S \leq 2 mg/l, R > 4 mg/l

Eficacia clínica contra patógenos específicos

La información listada a continuación proporciona solamente una orientación aproximada sobre las posibilidades de ser los microorganismos susceptibles a la tobramicina en Tobradex. Especies bacterianas que fueron recuperadas de infecciones externas del ojo tales como observadas en conjuntivitis se presentan aquí.

La prevalencia de resistencia adquirida puede variar geográficamente y con el tiempo para especies seleccionadas e información local sobre resistencia es deseable, particularmente al tratar infecciones severas. En la medida de lo necesario, consejo de un experto sería buscado cuando la prevalencia local de resistencia sea tal que la utilidad de tobramicina en al menos algunos tipos de infección 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)

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

Argentina

- *Staphylococcus epidermidis* (coagulasa-positiva y -negativa)
- *Staphylococcus haemolyticus* (susceptible a meticilina - MSSH)
- *Streptococci* (algunos del grupo de especies A beta-hemolítica, 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*
- Some *Neisseria species*
- *Proteus mirabilis*
- Most *Proteus vulgaris strains*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Serratia liquifaciens*

Actividad antibacteriana 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)

V.F.

ALCON LACTATOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA



680

Argentina

- *Staphylococcus*, otro 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*

Bacteria Anaeróbica

- *Propionibacterium acnes*

Estudios sobre susceptibilidad bacteriana demuestran que en algunos casos, microorganismos resistentes a gentamicina retienen susceptibilidad a tobramicina.

No fue establecida una relación PK/PD específica para Tobradex. Dexametasona demostró farmacocinética independiente de dosis en estudios animales publicados.

Estudios *in vitro* e *in vivo* publicados mostraron que tobramicina ejerce un efecto post antibiótico prolongado, que efectivamente suprime el crecimiento bacteriano a pesar de las concentraciones bajas de suero. Estudios de administración sistémica de tobramicina reportaron concentraciones máximas más elevadas con regímenes de dosificación única al día comparados con regímenes múltiples de dosificación diaria. Sin embargo, el peso de la evidencia corriente sugiere que la dosificación sistémica una vez al día es igualmente eficaz a la dosificación múltiple diaria. Tobramicina exhibe una eliminación antimicrobiana dependiente de la concentración y mayor eficacia con crecientes niveles de antibiótico por encima del MIC o concentración mínima bactericida (MBC – *minimum bactericidal concentration*).

Población de ancianos

No se observaron diferencias clínicas en general de seguridad o eficacia entre las poblaciones de ancianos y otros adultos.

Población pediátrica

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. GINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

V.F.

6807



Argentina

La seguridad y la eficacia de Tobradex en niños fue establecida por amplia 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. Fue alcanzada una concentración pico de 3 µg/mL en humor acuoso tras 2 horas seguida de una rápida reducción tras la administración tópica de 0,3% de tobramicina.

Sin embargo, Tobradex entrega 542 ± 425 µg/ml de tobramicina en lágrimas humanas a los 2 minutos tras la dosificación ocular, una concentración que en general excede el MIC de los patógenos aislados más resistentes (MICs > 64 µg/ml).

Concentraciones pico de dexametasona en humor acuoso tras la administración de Tobradex fueron alcanzadas aproximadamente a las 2 horas con un valor medio de 32 ng/mL.

La absorción sistémica de tobramicina tras la administración de Tobradex fue débil 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 de menos de 1 ng/mL tras la administración de Tobradex.

La biodisponibilidad de dexametasona oral varió del 70-80% en individuos y pacientes normales.

Distribución

Para tobramicina, el volumen sistémico de distribución es 0,26 L/kg en el hombre. La unión de tobramicina a proteína en plasma humano es bajo, menos del 10%.

Para dexametasona, el volumen de distribución en estado constante fue de 0,58 L/kg tras administración intravenosa. La unión a proteínas en plasma humano de dexametasona es del 77%.

Biotransformación

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

Eliminación

Tobramicina es excretada rápida y extensivamente en la orina vía filtración glomerular, y primariamente como medicamento no modificado. La

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

Argentina

eliminación sistémica de tobramicina fue de $1,43 \pm 0,34$ mL/min/kg para pacientes con un peso normal tras administración intravenosa y su eliminación sistémica se redujo proporcionalmente a la función renal. La vida media para tobramicina es de aproximadamente 2 horas.

Con dexametasona tras la administración sistémica, la eliminación fue de 0,125 L/hr/kg con 2,6% de la dosis recuperada como medicamento matriz no modificado mientras el 70% de la dosis fue recuperada como metabolitos. La vida media fue reportada como 3-4 horas, pero se observó que ésta es ligeramente más larga en hombres. Esta diferencia observada no fue atribuida a cambios en la eliminación sistémica de dexametasona, sino a diferencias en el volumen de distribución y peso corporal.

Farmacocinética de linealidad/no linealidad

La Exposición ocular o sistémica con crecientes concentraciones de dosificación de tobramicina tras la administración ocular tópica de tobramicina no fue probada. Por lo tanto no se pudo establecer la linealidad de la exposición con la dosis ocular tópica. Significa que C_{max} para dexametasona a una concentración de dosis ocular tópica de 0,033% con 0,3% de tobramicina apareció más baja que con Tobradex con un valor de aproximadamente 25 ng/mL, pero esta disminución no fue proporcional a la dosis.

Uso en pediatría

Los Aminoglucósidos, incluyendo la tobramicina ocular tópica, han sido comúnmente usados en niños, criaturas y neonatos para tratar infecciones severas Gram-negativas. La farmacología clínica de tobramicina en niños fue descrita tras la administración sistémica. La farmacocinética de la dexametasona en pediatría parece no diferir de los adultos tras 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. Se observaron efectos en estudios no clínicos reproductivos y de desarrollo con tobramicina y dexametasona solamente en exposiciones consideradas suficientemente en exceso de la dosificación máxima ocular humana, indicando poca relevancia para uso clínico para procesos de corto plazo de baja dosis de terapia.

ALMACENAMIENTO

Suspensión: Conservar entre 8° y 27°C y en posición vertical. No congelar.

Ungüento oftálmico: Conservar entre 8° y 27°C. No refrigerar.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA

V.F.

6 8 0 1



Argentina

PRESENTACIÓN:

Suspensión oftálmica estéril en frasco gotero DROP-TAINER* de 5 mL.

Ungüento oftálmico estéril en tubo oftálmico de 3.5 g.

INFORMACIÓN PARA LOS PACIENTES:

Para evitar contaminar el contenido, no tocar ninguna superficie con la punta del gotero.

Se recomienda descartar un mes después de abierto.

Mantener el envase herméticamente cerrado.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 39163

VENTA BAJO RECETA.

Fabricado por:

ALCON-COUVREUR N.V.

Rijksweg 14, B – 2870 – PUURS – BELGICA.

Industria Belga

Importado y distribuido por:

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

Au. Panamericana 28047, Don Torcuato, Bs. As., Argentina.

Director Técnico: Verónica B. Cini

Servicio de Atención al Cliente: 0800-555-4585

*Marca de Novartis

© 2015 Novartis

Fecha de última revisión:

CCDS V2.0 TDOC-0050774, Effective Date jan.16

Este prospecto también se aplica a las presentaciones no comercializadas de la suspensión 10 y 15 mL, y del ungüento 5 gr.

Este prospecto se aplica a los orígenes Brasil (NOVARTIS BIOCENCIAS S.A. - Av. Nossa Senhora de Assuncao 736, San Pablo, Brasil) para ambas presentaciones, origen México (ALCON LABORATORIOS S.A. CV México – Cerrada de Popocatepetl 46 Colonia Gral. Anaya México DF) para la suspensión, y Estados Unidos (ALCON LABORATORIES INC – Fort Worth, Texas, Estados Unidos) para el ungüento.

V.F.

ALCON LABORATORIOS ARGENTINA S.A.

VERÓNICA B. CINI
DIRECTORA TÉCNICA Y APODERADA